Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Walter Krauland

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE GEMEINSAME WIRKUNG VON ALKOHOL UND D-CYCLOSERIN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Albrecht Simsch
aus Berlin

1965

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr.med. Walter K r a u l a n d

Tierexperimentelle Untersuchungen über die gemeinsame Wirkung von Alkohol und D-Cycloserin

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Albrecht Simsch
aus Berlin

Dekan: Professor Dr.med. Adalbert L o e s c h k e

Referent: Priv.Doz.Dr.med. Hans Joachim M a l l a c h

Korreferent: Professor Dr.med. Hans Herken

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 2. September 1965

D i s p o s i t i o n

Seite

Einleitung

Gerichtsmedizinische Fragestellung

a) Verkehrstauglichkeit (3)

b) Strafrechtliche Verantwortlichkeit (4)

Allgemeines über D-Cycloserin, die Cycloserin- und die Alkoholvergiftung

a) Cycloserinvergiftung (4-8)

b) Alkoholvergiftung (9)

c) Cycloserin-Alkoholvergiftung (10-11)

Begründung der Arbeit (11)

Eigene Untersuchungen

1. Cycloserinversuche zur Toleranzermittlung (12)

Herstellung der Lösungen (13-14)
Tiermaterial (15)
Applikation (15)
Tiere im Versuch (15-16)

Berechnung der mittleren tödlichen Dosis des Cycloserins (DL_{50} CS) (16-22)

Zeitmaße für Einschlaf-, Narkose- und Überlebenszeiten (23-24)

2. Cycloserin-Alkohol-Kombinationsversuche (25-26)

Herstellung der Lösungen (27-28)
Tiermaterial (29)
Applikation (29)
Tiere im Versuch (29-33)

Berechnungen zur Letalität unter gemeinsamer Alkohol-CS-Wirkung (33-60)

Einschlaf-, Narkose- und Überlebenszeiten bei gemeinsamer Alkohol-CS-Wirkung (61-64)

Diskussion (65-69)

Zusammenfassung (70)

Literaturverzeichnis (71-75)

E i n l e i t u n g

Gerichtsmedizinische Fragestellung

Auf Unglücks- und Selbstmordtodesfälle durch die kombinierte Wirkung von Alkohol und verschiedenen gebräuchlichen Medikamenten wurde in den letzten Jahren verschiedentlich hingewiesen.

HARTUNG und SASSE (1963) beschreiben 4 Fälle, in denen der Exitus letalis bei unbedeutenden Blutalkoholkonzentrationen und gleichzeitiger Einnahme von Antabus (Tetraäthylthiuramdisulfid), INH (Isonikotinsäurehydrazid), SEE (Scopolamin, Eukodal, Ephetonin) und Eusedon (barbiturathaltiges Sedativum) eintrat. Zwangsläufig ergeben sich aus der heute häufigen Verschreibung von Kopfschmerz-, Beruhigungs- und Abführmitteln ebenso wie beispielsweise aus der ambulanten Behandlung mit Tuberkulostaticis Gefahren am Arbeitsplatz und im Straßenverkehr, wenn während dieser Medikation Alkohol - wenn auch nur in geringen Mengen - genossen wird. Besonders WAGNER (1961) weist in einer ersten größeren statistischen Erfassung von Verkehrsteilnehmern, meist Kraftfahrern (2 060 Fälle), die während einer Medikation und geringem Alkoholeinfluß Unfälle verursachten oder sich auffällig verhielten, auf die erhebliche Gefährdung des Straßenverkehrs durch diese hin. In 15 Sonderfällen von eindeutiger Verkehrsuntauglichkeit war die Medikamentenwirkung in Verbindung mit geringen Blutalkoholkonzentrationen die alleinige Ursache für begangene Verkehrsdelikte. DOENICKE (1963) zeigte durch Untersuchungsreihen an 11 gesunden jugendlichen Probanden, die ein Psychopharmakon (Fluphenazin-Dihydrochlorid) in geringer Dosierung und einen halben Liter Bier erhielten, daß die meisten der Versuchspersonen danach völlig benommen und fahruntauglich waren.

Da man nicht erwarten kann (BRÜNER und JOVY, 1961), daß ein Laie während der vielfach durchgeführten medikamentösen Selbsttherapie wie auch während ärztlich durchgeführter Therapie die Nebenwirkungen eines Medikamentes in Verbindung mit kleinsten Mengen Alkohol erkennt, kann diesen zum Beispiel im Falle eines Verkehrsdeliktes nicht die volle strafrechtliche Verantwortlichkeit treffen. Daher ist es besonders wichtig, daß solche Zusammenhänge von ärztlicher Seite untersucht werden, um den Laien gezielt über die möglichen Gefahren, besonders im Straßenverkehr, aufzuklären und somit mögliche Gefahren von ihm fernzuhalten.

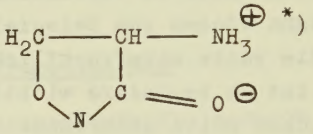
Bevor auf die eigenen Untersuchungen eingegangen wird, sei an dieser Stelle ein kurzer Abriß über D-Cycloserin, die Cycloserin- und die Alkoholvergiftung sowie die kombinierte Cycloserin-Alkoholvergiftung gestattet.

Allgemeines über D-Cycloserin, die Cycloserin- und die Alkoholvergiftung

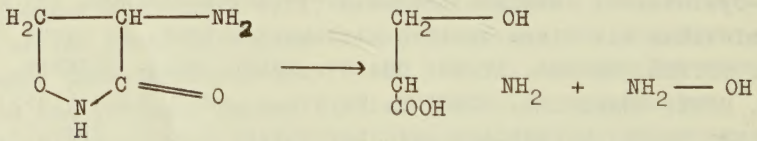
a) Cycloserinvergiftung

D-Cycloserin, chemisch D-4-Amino-3-isoxazolidinon, ist ein Antibiotikum mit einem breiten Wirkungsspektrum. Es wurde von BUHS, PUTTER, ORMOND, LYONS, CHAIET, KUEHL, WOLF, TRENNER, PECK, HOWE, HUNNEWELL, DOWNING, NEWSTEAD und FOLKERS (1955), CUCKLER, FROST, McCLELLAND und SLOTOROVSKY (1955), EPSTEIN, NAIR und BOYD (1955), HARRIS, RUGER, REAGAN, WOLF, PECK, WALLICK und WOODRUFF (1955), HIDY, HODGE, YOUNG, HARED, WALLICK, WOODRUFF, BREWER, PHILLIPS, RUNGE, STAUELY, POHLAND, BOAZ und SULLIVAN (1955), STAMMER, WILSON, HOLLY und FOLKERS (1955) und WELCH, PUTNAM und RANDALL (1955) etwa gleichzeitig als Stoffwechselprodukt von Streptomyces orchidaceus, garyphalus und lavandulae gefunden. Die Synthese des D-Cycloserins gelang PLATTNER, BOLLER, FRICK, FÜRST, HEGEDÜS, KIRCHENSTEINER, MAJNONI, SCHLÄPFER und SPIEGELBERG (1957) aus 2-Amino-3-chlorpropionsäuremethylester mit Hydroxylamin und Alkali mit einer Ausbeute von mehr als 90 %.

Nach STAMMER, WILSON, HOLLY und FOLKERS (1955) liegt das D-Cycloserin in neutraler wässeriger Lösung als Zwitterion in folgender Struktur vor:



BÜCHI (1956) beschreibt D-Cycloserin als eine farblose kristalline optisch aktive Substanz von amphoterem Charakter. Bei trockener Aufbewahrung ist es gut haltbar, in Wasser in einer Konzentration bis etwa 10 % leicht löslich. In Methanol ist es schlecht und in anderen organischen Lösungsmitteln fast nicht löslich (SHULL und SARDINAS, 1955). In alkalischem Milieu ist es stabil. KARLSON (1956) löste es in alkalischer Pufferlösung von pH 8,0 und erreichte damit eine größere Stabilität. In saurer Lösung zerfällt der Cycloserin-Ring dagegen durch Hydrolyse in D-Serin und Hydroxylamin (BÜCHI, 1956):



D-Cycloserin gehört zu den Aminosäuren; sein Ring ist nicht sehr stabil, so daß es in wässeriger Lösung durch Hitzeeinwirkung einen Teil seiner antibiotischen Aktivität verliert. Der Wirkungsverlust einer wässerigen CS-Lösung ist abhängig von der Wasserstoffionenaktivität sowie von Höhe und Dauer der Temperatureinwirkung. Es wurde zum Beispiel von KRÜGER-THIEMER und WEMPE (1957) für ein saures Medium (pH 5,7), das 100 µg CS / ml

*) Im folgenden wird für D-Cycloserin die Abkürzung CS verwendet.

enthielt bei unterschiedlicher Temperatur geprüft. Dabei ergab sich bei einer Temperatur von + 20°C über sieben Stunden ein Rest-CS-gehalt von 96 µg / ml entsprechend einem Wirkungsverlust von 4 %. Bei einer Temperatur von + 37°C war der CS-Gehalt nach sieben Tagen von 100 µg / ml auf 71 µg / ml und nach 14 Tagen von 100 µg auf 76 µg gesunken entsprechend einem Wirkungsverlust von 29 % und 21 %. Bei einer Temperatur von + 100°C über zwei Stunden ergab sich ein Rest-CS-gehalt von 71 µg / ml entsprechend einem Wirkungsverlust von 29 %.

Der Wirkungsverlust einer wässerigen CS-Lösung (aqua destillata) beträgt nach Auskunft der Deutschen Hoffmann-La Roche AG. 3 % bei + 40°C nach fünf Minuten, 10 % bei + 40°C nach zehn Minuten, 5,5 % bei + 50°C nach fünf Minuten und etwa 20 % bei + 50°C nach 15 Minuten.

CS ist gegen grampositive und gramnegative Bakterien, besonders gegen Mycobakterium tuberculosis wirksam. Daher wird es in erster Linie als Tuberkulostatikum allein oder in Kombination mit Isonikotinsäurehydrazid (INH), Streptomycin oder p-Aminosalicylsäure (PAS) verwendet (MORVAN und SAINT-PIERRE, 1956; SCHAICH, 1960; FUNFACK, 1962).

Bei den therapeutischen Dosen von 0,5 - 1,5 g pro Tag für den Erwachsenen treten verschiedene Nebenwirkungen auf, die von mehreren Autoren (BEND, CANS, FRANCHEL und NATRAF, 1956; ISEBARTH und WIEDEMANN, 1960; WALKER und MURDOCH, 1957; SCHULTKA, 1961; KÖSTER, 1957) als zentrale Erregungszustände, Muskelzucken, Tremor, Steigerung der Reflexe, epileptiforme Anfälle, Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen und andere neuro- und psychotoxische Reaktionen beschrieben werden. Nach FREERKSEN, KRÜGER-THIEMER und ROSENFELD (1959) ist zwar eine klare Abhängigkeit für das Auftreten toxischer Symptome bei der CS-Behandlung vom Therapieschema bekannt - je kleiner

die Tages- und Einzeldosen, desto seltener auch toxische Erscheinungen - doch trat auch bei alleiniger Gabe von 0,5 g CS pro Tag ein schwerer Krampfanfall bei einem Erwachsenen auf.

Diese toxischen Nebenwirkungen verschwanden in allen Fällen, nachdem CS abgesetzt worden war. Tödliche CS-Vergiftungen beim Menschen sind im überblickbaren Schrifttum nicht bekannt.

Bei der Prüfung der CS-Toxizität an weißen Mäusen bei einmaliger intravenöser Applikation treten nach FUST, BÖHNI, PELLMONT, ZBINDEN und STUDER (1958) fast unmittelbar anschließend Ataxie, Zittern am ganzen Körper, Krämpfe, Apathie, völlige Muskelerschlaffung und schließlich ein semikomatöser Zustand auf. Bei peroraler Verabreichung zeigen sich die gleichen Symptome nach einer Latenzperiode von 20-30 Minuten.

Die mittlere tödliche CS-Dosis (DL_{50} CS), die Dosis, bei der 50 % der Versuchstiere sterben, ist je nach Tier- und Applikationsart verschieden. Bei peroraler Applikation wird sie für Mäuse und andere Versuchstiere im Schrifttum von mehreren Autoren verschieden angegeben (Tabelle 1).

Tabelle 1: Akute Toxizität des CS bei Versuchstieren
(nach FREERKSEN, KRÜGER-THIEMER, ROSENFELD)

Tierart	DL_{50} CS mg / kg	Autoren
Maus	5 290	ANDERSON, WORTH, WELLES, HARRIS und CHEN (1956)
	8 400	FUST, BÖHNI, PELLMONT, ZBINDEN und STUDER (1958); FUST (1958)
	8 600	PRESCOTT, KAUFFMANN und JAMES (1957); ROBINSON (1956); ROBINSON, MASON und SIEGEL (1956); SPENCER und PAYNE (1956)
Ratte	>3 000	ANDERSON, WORTH, WELLES, HARRIS und CHEN (1956)
	4 000 - 5 000	ROBINSON, MASON und SIEGEL (1956); SPENCER und PAYNE (1956)
Meerschw.	>2 000	ANDERSON, WORTH, WELLES, HARRIS und CHEN (1956)
Hund	>2 000	

b) Alkoholvergiftung

Die tödliche Alkoholdosis für den Menschen wird im Schrifttum der letzten zehn Jahre sehr unterschiedlich angegeben. So meint MUELLER (1953), sie betrage 6-8 g/kg entsprechend einem Blutalkoholgehalt von 3,5-4,5 ‰. Nach HAUSCHILD (1958) liegt sie bei 175-300 ml reinen Alkohols für einen Erwachsenen entsprechend einer Blutalkoholkonzentration (BAK) von 4-5 ‰. MALLACH und RÖSELER (1961) zeigten an 13 eindeutig verwertbaren Fällen von tödlicher Alkoholvergiftung, daß die BAK bei diesen Vergifteten durchschnittlich bei 3,86 ‰ nach der ADH-Methode und bei 4,16 ‰ nach der WIDMARK-Methode lag. Unter dem Berliner Material von 108 000 Blutentnahmen (1949-1963) finden sich nur in vier Fällen BAK über 4 ‰, die überlebt wurden. Der Tod im Alkoholexzess tritt vor allem durch Lähmung des Atem- und Kreislaufzentrums in tiefer Bewußtlosigkeit ein.

Bei der Alkoholintoxikation von Mäusen wurden Areflexie, völlige Desorientierung, Arrhythmie des Herzschlags, unregelmäßige Atmung, Ataxie, Muskelerschlaffung und Absinken der Körpertemperatur beobachtet (RÖSELER, 1961). Die mittlere tödliche Dosis des Alkohols (DL_{50} Alkohol) für Mäuse bei peroraler Applikation wird von mehreren Autoren etwa übereinstimmend angegeben (Tabelle 2).

Tabelle 2: Akute Toxizität des Alkohols bei weißen Mäusen

DL_{50} Alkohol mg / kg	Autoren
8 285	LATVEN (1939)
8 442 ± 660	WAGNER und WAGNER (1958)
8 469 ± 982	MALLACH und RÖSELER (1961)

c) Cycloserin-Alkoholvergiftung

Über die Cycloserin-Alkoholvergiftung finden sich nur wenige Angaben im Schrifttum. BERNOU, GOYER, MARECAUX, TRICOIRE, und BESNARD (1957) äußern die Ansicht, daß bei ambulanten Patienten durch Weingenuß häufiger toxische Nebenwirkungen bei der CS-Therapie auftreten als bei klinischer Behandlung. Von 34 klinisch beobachteten Patienten erlitt nur einer einen Krampfanfall nach Alkoholgenuß.

POULET und GUBLER (1957) berichten über 100 Patienten unter der CS-Therapie; dabei traten in 28 Fällen auf CS zurückzuführende Nebenwirkungen auf. Von den 100 Patienten waren 68 notorische Trinker. Von den 28 Patienten mit toxischen Nebenwirkungen gehörten 18 (= 64 % von 28) in die Gruppe der Alkoholiker, vier davon hatten sogar epileptiforme Anfälle. Bei den zehn Patienten ohne Alkoholanamnese traten nur leichtere Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit und Aggressivität auf. Im Zusammenhang mit den Anfällen wird die Frage nach der Alkoholepilepsie nicht gestellt. Diese beiden Autoren halten einen Zusammenhang zwischen den toxischen Nebenwirkungen des CS und gleichzeitigem Alkoholgenuß für nicht gegeben, ohne diese Meinung näher zu begründen. Auch DASTUGE(zitiert nach POULET und GUBLER,1957) hält Alkohol nicht für einen entscheidenden Faktor beim Auftreten der Zwischenfälle bei der CS-Therapie.

BROUET und CHRETIEN, BRUN und VIALLIER sowie TESSIER (zitiert nach POULET und GUBLER, 1957) meinen, daß Alkohol eine wichtige Ursache der neurotoxischen Zwischenfälle während der CS-Therapie ist, geben aber keine nähere Begründung dafür an. FUST (1958) schreibt, daß bei der Auslösung epiletischer Krämpfe unter CS noch nicht genau bekannte Konstellationen vorauszusetzen seien, wobei möglicherweise Alkohol eine Rolle spiele. ISEBARTH und WIEDEMANN (1960) haben unter 414 an verschiedenen deutschen Kliniken mit CS behandelten Tuberkulosekranken einen Fall mit Alkoholunverträglichkeit aufgeführt; die Gesamtzahl der von

Nebenwirkungen betroffenen Patienten betrug in dieser Zusammenstellung 124 von 414.

Systematische Beobachtungen über die gemeinsame Wirkung von CS und Alkohol fehlen beim Menschen ebenso wie entsprechende tierexperimentelle Untersuchungen . Nur FUST, BÖHNI, PELLMONT, ZBINDEN und STUDER (1958) beobachteten, daß Mäuse, die 200 oder 500 mg CS /kg intraperitoneal und 15 Minuten später 4 g Äthanol pro kg erhielten, 40-160 Minuten in Seitenlage verharrten, während sie bei alleiniger Äthanolgabe nur höchstens eine Minute in Seitenlage blieben. Bei Applikation von 100 mg CS /kg trat dieser die Alkoholnarkose verstärkende Effekt nicht auf.

Begründung der Arbeit

Im Hinblick auf die aufgeworfene Fragestellung stehen Versuchen am Menschen zunächst Bedenken entgegen, da die Zusammenhänge der gemeinsamen Wirkung von Alkohol und CS noch nicht hinreichend bekannt sind und sich vorläufig nur auf Einzelbeobachtungen stützen. Deshalb soll hier versucht werden, im Tierversuch an Mäusen mögliche Zusammenhänge zwischen der CS- und Alkoholwirkung aufzudecken, um so die Grundlagen für gezielte Untersuchungen am Menschen zu schaffen.

E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

1. Cycloserinversuche zur Toleranzermittlung

Zur Überprüfung der im Schrifttum angegebenen Werte für die mittlere tödliche Dosis des CS wurden 64 Mäuse in acht Gruppen zu je acht Versuchstieren mit steigenden Dosen von 7 500-15 100 mg CS / kg Tier belastet.

Die DL_{50} wurde als arithmetisches Mittel aus den acht verschiedenen Gruppendurchschnittsdosen nach der von KÄRBER (1931) angegebenen Formel

$$(aM) = D_m - \frac{\sum (z.d)}{m}$$

bestimmt. Es bedeuten dabei (aM) = arithmetisches Mittel, D_m = Dosis, bei der alle Tiere reagieren, z = halbe Summe der bei je zwei aufeinander folgenden Dosen reagierenden Tiere, d = Differenz der Zahlenwerte je zwei aufeinander folgender Dosen und m = die Anzahl der Tiere in jeder Gruppe. Die mathematische Ableitung dieser Formel wurde 1932 von BEHRENS, GROS und HILDEBRANDT angegeben. Die Berechnung des mittleren Fehlers für die KÄRBERsche Formel ist nach einer von TREVAN (1927) angegebenen Methode möglich.

Das arithmetische Mittel ist nach KÄRBER unter der Voraussetzung eines symmetrischen Kollektivs dem schon von BEHRENS (1929) angegebenen Zentralwert, welcher der 50 %-Sterblichkeitsdosis entspricht, gleich. Die Berechnung des arithmetischen Mittels aus verschiedenen Durchschnittsdosen hat den Vorteil, daß man bei einer kleinen Anzahl von Gruppen, zum Beispiel vier bis fünf Gruppen zu je sechs Tieren, und einer starken Streuung zu einem brauchbaren zahlenmäßigen Ausdruck der mittleren tödlichen Dosis des geprüften Arzneimittels gelangt.

Herstellung der Lösungen

D-Cycloserin wurde als Reinsubstanz von der Deutschen Hoffmann-La Roche AG zur Verfügung gestellt. In Anlehnung an die im Schrifttum angegebenen Werte für die mittlere tödliche Dosis CS wurden zunächst die Dosen von 7 500 - 10 800 mg / kg gewählt und später bis auf die Dosis von 15 100 mg / kg erweitert. Die Abstände zwischen den einzelnen Dosen betrugen rund 1 100 mg / kg (Tabelle 3).

Die Lösungen wurden so angesetzt, daß sie entsprechende Dosen für ein 25 g schweres Tier enthielten; so erhielt

zum Beispiel ein 25 g schweres Tier entsprechend der Dosis von 7 500 mg / kg in 1,0 ml Lösung 187,5 mg CS. Waren die Tiere leichter oder schwerer als 25 g, so mußten aliquote Teile eines Milliliters gegeben werden.

Da CS in Wasser leichter zersetzlich ist, wurden die Lösungen jeweils kurz vor dem Versuch (etwa 30 minuten) angesetzt. Es wurde die für zehn Versuchstiere zu 25 g berechnete Menge CS auf der Mikrowaage in einen geeichten Meßkolben zu 10,0 ml eingewogen und bis zur Eichmarke mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Für das oben genannte Beispiel wurden 1 875 mg CS eingewogen.

Das Lösen des CS bereitete bei dieser verhältnismäßig kleinen Wassermenge besonders bei den steigenden CS-Dosen Schwierigkeiten und war nur durch 5- bis 20-minütiges Erwärmen im Wasserbad auf + 40° C bis 50° C möglich. Nachdem CS vollständig gelöst war, wurden die Lösungen auf + 20° C abgekühlt und den bereitgestellten Versuchstieren entsprechende Dosen verabfolgt. Die in Wahrheit verabfolgten Dosen wurden für jedes Kollektiv gemittelt und die entsprechenden Streumaße berechnet. Diese wie auch die Variationsbreite der verabreichten Dosen sind für jedes Kollektiv in Tabelle 3 enthalten.

Tabelle 3 : Nenndosis = In Anlehnung an die Werte im Schrifttum willkürlich gewählte Dosis als Ausgangspunkt.

$\bar{x}$ = Durchschnittswerte der einzelnen Kollektive

s = Standardabweichung *)

Kollektiv	Nenndosis in mg/kg	Verabfolgte Dosis mg/kg		Variationsbreite	
		$\bar{x}$	s	untere Grenze	obere Grenze
1	7 500	7 545	67	7 478	7 612
2	8 600	8 639	84	8 555	8 723
3	9 700	9 669	94	9 575	9 763
4	10 800	10 784	123	10 661	10 907
5	11 900	11 844	129	11 715	11 973
6	13 000	12 926	104	12 822	13 030
7	14 000	13 991	85	13 906	14 076
8	15 100	15 127	28	15 099	15 155

*) Die Berechnung der Standardabweichung erfolgte nach der Formel

$$s = \sqrt{\frac{x^2}{N} - \bar{x}^2}\ .$$

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, daß bei so kleinen Versuchsanzahlen die mittlere Abweichung sinngemäßer wäre, wenn der hier erhaltene Wert von s noch mit $\frac{N}{N-1}$ multipliziert wird. Dadurch wird die Abweichung natürlich etwas größer.

Tiermaterial

Verwendet wurden weiße Mäuse beiderlei Geschlechts im Alter zwischen drei und acht Wochen. Sie hatten ein durchschnittliches Gewicht von 21,5 g (s = 2,9 g). Die Tiere wurden in gut belüfteten Käfigen bei einer durchschnittlichen Raumtemperatur von + 20° C gehalten und mit Trockenmischfutter, den notwendigen Grünfutterzulagen und Wasser in ausreichender Menge ernährt.

Applikation

Die Tiere erhielten die CS-Lösung peroral durch Schlundsonden nach 12-16 stündiger Nahrungskarenz, wobei Wasser ad libitum bis 30 Minuten vor Versuchsbeginn gegeben wurde. Die Schlundsonden waren 0,5 mm im inneren und 1,0 mm im äußeren Durchmesser stark. Da sie aus flexiblem Polyäthylen bestanden, paßten sie sich dem Verlauf des Ösophagus an. Perforationen in die Bauch- oder Brusthöhle der Tiere wurden so vermieden. Um die dünne Sonde an den Zähnen der Mäuse unbeschädigt vorbeizubringen, wurde sie durch eine 5 mm starke und 1 cm lange Kurzsonde aus festem Polyvinylchlorid, die von den Mäusen zwischen den Zähnen gehalten wurde, geschoben. Die erforderlichen CS-Dosen wurden mit einer 2,0 ml Spezialrekordspritze für Insulin, auf der nur Mengen von 0,025 ml als kleinste Einheit messbar waren, verabfolgt.

Tiere im Versuch

Sofort nach Verabreichung von CS haben die Mäuse ein struppiges Fell; sie laufen unruhig im Käfig herum. Etwa 20 Minuten später werden sie etwas ruhiger und halten sich lichtscheu in einer Ecke. Der Gang wird zunehmend ataktisch. Der Kopf kann nicht mehr gehalten werden, er wird nur noch auf dem Boden des Käfigs mitgeschleift. Stoßen die Tiere auf ein Hindernis, so umgehen sie dieses nicht, sondern versuchen, es mit rhythmischen Bewegungen der Hinterpfoten vor sich her zu schieben.

30-40 Minuten nach der Applikation reagieren die Mäuse auf Schmerzreize - Kneifen in den Schwanz - mit krampfartigen Zuckungen des ganzen Körpers, ebenso auf optische und akustische Reize. Es treten auch spontane klonische Krämpfe an einzelnen Extremitäten auf. Zusehends verlieren die Tiere Orientierung, Greif- und Stellreflexe und bleiben auf dem Rücken oder auf der Seite liegen. Außerdem sind sie stark benommen. Sie strecken die Extremitäten wie gelähmt von sich, die Bauchdecken sind erschlafft und laden nach den Seiten aus. Bei den meisten Mäusen tritt in diesem Zustand Schnappatmung auf. So gelangen sie unter zunehmender Luftnot in ein tiefes Koma, in dem selbst sehr grobe Schmerzreize nicht mehr wahrgenommen werden. Die Cornealreflexe fehlen, die Augen zeigen eine weißliche Fleckung, die sich vor allem auf den Pupillenbereich konzentriert. Schließlich wird die Atmung unregelmäßiger, seltener und flacher. Der Tod tritt unter den Anzeichen der Atemlähmung ein, wobei die Herzaktion den Atemstillstand um 40-60 Sekunden überdauert.

Bei regelmäßig atmenden Tieren kehren Greif- und Stellreflexe nach 2-4 Stunden zurück. Die Tiere beginnen wieder zu laufen, sind aber noch für viele Stunden somnolent. Bei zwei nach etwa 36 Stunden nach Verabreichung einer CS-Dosis von 12 926 mg / kg gestorbenen Tieren fällt perioral und am Schwanz eine ausgeprägte Cyanose auf.

Berechnung der mittleren tödlichen Dosis des CS (DL_{50} CS)

In den Tabellen 4 - 11*) sind die Gewichte, die für jedes Tier nach seinem Gewicht berechneten und die tatsächlich verabfolgten Dosen in ml Lösung / Tier sowie in mg CS / Tier und in mg / kg Tier aufgeführt. Außerdem ist der Effekt der CS Wirkung aus diesen Tabellen ersichtlich. Effekt + bedeutet, daß das Tier gestorben ist, Effekt - , daß das Tier überlebt hat. Für die Berechnung der DL_{50} CS wurden nur solche Tiere berücksichtigt, die bis zu 12 Stunden nach der CS-Applikation gestorben waren (N=27). 37 Versuchstiere überlebten diese zeitliche Grenze; von ihnen starben zwei 36 Stunden nach Versuchsbeginn.

*) Die in den Tabellen 4 - 11 verwendeten Abkürzungen sind im Anschluß an Tabelle 1 erklärt. Bei den Durchschnitts- und Streuungswerten wurde in allen acht Tabellen jeweils die letzte Stelle gerundet.

Tabelle 4

Tier Nr.	Gewicht in g	Errechnete* D. ml/Tier	Verabfolgte Dosis ml/Tier	mg/Tier	mg/kg	E**
1	22	0.88	0. 875	165. 15	7 507	-
2	25	1.00	1. 000	188. 74	7 550	-
3	20	0.80	0. 800	150. 99	7 550	-
4	23	0.92	0. 925	174. 59	7 591	-
5	25	1.00	1. 000	188. 74	7 550	-
6	26	1.04	1. 025	193. 46	7 441	-
7	25	1.00	1. 000	188. 74	7 550	-
8	26	1.04	1. 050	198. 17	7 622	-
				$\bar{x}$	7 545	
				s	67	

* Errechnete Dosis; ** Effekt.

$\bar{x}$= Durchschnittswert

s= Standardabweichung

Tabelle 5

Tier Nr.	Gewicht in g	Errechnete* D. ml/Tier	Verabfolgte Dosis ml/Tier	mg/Tier	mg/kg	E**
9	19	0.76	0. 750	161. 78	8 515	-
10	22	0.88	0. 876	188. 74	8 579	-
11	21	0.84	0. 850	183. 35	8 731	-
12	18	0.72	0. 725	156. 38	8 688	-
13	17	0.68	0. 675	145. 60	8 565	-
14	18	0.72	0. 725	156. 38	8 688	-
15	22	0.88	0. 875	188. 74	8 579	-
16	16	0.64	0. 650	140. 21	8 763	-
				$\bar{x}$	8 639	
				s	84	

Tabelle 6

Tier Nr.	Gewicht in g	Errechnete D. ml/Tier	Verabfolgte Dosis ml/Tier	Verabfolgte Dosis mg/Tier	Verabfolgte Dosis mg/kg	E
17	20	0.80	0. 800	194. 13	9 707	-
18	20	0.80	0. 800	194. 13	9 707	-
19	24	0.96	0. 950	230. 53	9 605	-
20	17	0.68	0. 675	163. 80	9 635	-
21	20	0.80	0. 800	194. 13	9 707	-
22	20	0.80	0. 800	194. 13	9 707	-
23	17	0.68	0. 675	163. 80	9 635	-
24	22	0.88	0. 875	212. 34	9 652	+
				$\bar{x}$	9 669	
				s	94	

Tabelle 7

Tier Nr.	Gewicht in g	Errechnete D. ml/Tier	Verabfolgte Dosis ml/Tier	Verabfolgte Dosis mg/Tier	Verabfolgte Dosis mg/kg	E
25	25	1.00	1. 000	269. 63	10 785	-
26	21	0.84	0. 825	222. 44	10 592	+
27	22	0.88	0. 875	235. 92	10 724	-
28	23	0.92	0. 925	249. 40	10 843	-
29	15	0.60	0. 600	161. 78	10 785	-
30	23	0.92	0. 925	249. 40	10 843	+
31	23	0.92	0. 925	249. 40	10 843	-
32	18	0.72	0. 725	195. 48	10 860	-
				$\bar{x}$	10 784	
				s	123	

Tabelle 8

Tier Nr.	Gewicht in g	Errechnete D. ml/Tier	Verabfolgte Dosis			E
			ml/Tier	mg/Tier	mg/kg	
33	25	1.00	1. 000	296. 59	11 864	+
34	24	0.96	0. 975	289. 18	12 049	+
35	23	0.92	0. 925	274. 35	11 928	-
36	21	0.84	0. 825	244. 69	11 652	-
37	22	0.88	0. 875	259. 52	11 796	+
38	24	0.96	0. 950	281. 76	11 740	+
39	22	0.88	0. 875	259. 52	11 796	-
40	23	0.92	0. 925	274. 35	11 928	-
				$\bar{x}$	11 844	
				s	129	

Tabelle 9

Tier Nr.	Gewicht in g	Errechnete D. ml/Tier	Verabfolgte Dosis			E
			ml/Tier	mg/Tier	mg/kg	
41	20	0.80	0. 800	258. 84	12 942	-
42	22	0.88	0. 875	283. 11	12 869	-
43	21	0.84	0. 825	266. 93	12 711	-
44	17	0.68	0. 675	218. 40	12 847	+
45	16	0.64	0. 650	210. 31	13 144	+
46	17	0.68	0. 675	218. 40	12 847	+
47	17	0.68	0. 675	218. 40	12 847	-
48	19	0.76	0. 775	250. 75	13 197	+
				$\bar{x}$	12 926	
				s	10_4	

Tabelle 10

Tier Nr.	Gewicht in g	Errechnete D. ml/Tier	Verabfolgte Dosis ml/Tier	mg/Tier	mg/kg	E
49	17	0.68	0. 675	236. 60	13 918	+
50	23	0.92	0. 925	324. 23	14 097	+
51	25	1.00	1. 000	350. 51	14 020	+
52	24	0.96	0. 950	332. 99	13 875	+
53	20	0.80	0. 800	280. 41	14 021	+
54	24	0.96	0. 950	332. 99	13 875	+
55	20	0.80	0. 800	280. 41	14 021	+
56	23	0.92	0. 925	324. 23	14 097	+
				$\bar{x}$	13 991	
				s	85	

Tabelle 11

Tier Nr.	Gewicht in g	Errechnete D. ml/Tier	Verabfolgte Dosis ml/Tier	mg/Tier	mg/kg	E
57	22	0.88	0. 875	330. 29	15 013	+
58	20	0.80	0. 800	301. 98	15 099	+
59	27	1.08	1. 075	405. 79	15 099	+
60	26	1.04	1. 050	396. 35	15 244	+
61	23	0.92	0. 925	349. 16	15 181	+
62	24	0.96	0. 975	368. 04	15 335	+
63	25	1.00	1. 000	377. 48	15 099	+
64	22	0.88	0. 875	330. 29	15 013	+
				$\bar{x}$	15 127	
				s	28	

Eine Übersicht über den CS-Effekt in den nach steigenden Dosen aufgeführten Kollektiven 1 - 8 (siehe die entsprechenden Tabellen 4 - 11) zeigt die Tabelle 12.

Tabelle 12:

Kollektiv		1	2	3	4	5	6	7	8
E	-	8	8	7	6	4	4	0	0
	+	0	0	1	2	4	4	8	8

E = Effekt
E - = überlebt
E + = gestorben

Aus den Werten, die bereits in den Tabellen 3 und 12 dargestellt wurden, läßt sich nach der von KÄRBER angegebenen Formel (siehe Seite 12) die DL_{50} für CS bei oraler Verabfolgung mit 11 980 mg / kg Maus berechnen. Die in die KÄRBERsche Formel eingesetzten Zahlenwerte und das Ergebnis zeigt Tabelle 13. Entsprechend den in Tabelle 3 aufgeführten Standardabweichungen wurden die von den Durchschnittswerten der Dosis abweichenden oberen und unteren Grenzwerte ebenfalls in die KÄRBERsche Formel eingesetzt; hiernach ergab sich als unterer Wert 11 877 mg / kg und als oberer 12 088 mg / kg Maus.

Dosis in mg/kg	7 545	8 639	9 669	10 784	11 844	12 926	13 991	15 127
Anzahl der nicht reagierenden Tiere	8	8	7	6	4	4	0	0
Anzahl der reagierenden Tiere	0	0	1	2	4	4	8	8
z	0	0.5	1.5	3	4	6	8	
d	1 094	1 030	1 115	1 060	1 082	1 065	1 136	
z . d	0	515	$1\,672_5$	3 180	4 328	6 390	9 088	

Tabelle

$$(aM) = D_m - \frac{\Sigma (z \cdot d)}{m}$$

$\Sigma (z \cdot d)$	16 085,5	25 173,5
$\frac{\Sigma (z \cdot d)}{m}$	2 010,7	3 146,7
D_m	13 991	15 127
(a M)	11 980	11 980

Zeitmaße für Einschlaf-, Narkose- und Überlebenszeiten

Bei allen Mäusen wurden die Einschlafzeit, d.h. die Zeit von der CS-Gabe bis zum Verlust der Stell- und Greifreflexe, bei den überlebenden Tieren die Narkosezeit, d.h. die Zeit vom Verlust bis zur Wiederkehr der genannten Reflexe und bei den gestorbenen die Überlebenszeit, d.h. die Zeit von der Applikation bis zum Eintritt des Todes, gemessen und statistisch ausgewertet.

Die Zusammenfassung dieser Zeitwerte enthält für jedes der acht Kollektive Tabelle 14. Aus den durchschnittlichen Zeitwerten und ihren Standardabweichungen läßt sich in allen acht Kollektiven eine Korrelation zur CS-Dosis für die Breite von 7 500 - 15 100 mg / kg nicht erkennen. Der Gesamtdurchschnitt aller Einschlafzeiten (N=64) beträgt 41, seine Streuung (s) 17 Minuten *). Obwohl die Narkosezeiten mit steigender CS-Dosis zunehmen, wurde von einer statistischen Berechnung wegen der kleinen Anzahl der Fälle Abstand genommen. Die durchschnittliche Narkosezeit aller überlebenden Versuchstiere (N=37) betrug 145, ihre Streuung 74 Minuten.

Bei den gestorbenen Tieren ergaben sich für die Kollektive 5 - 8 zwar unterschiedliche Zeitwerte für die Überlebenszeit, die sich mit steigender CS-Dosis zu verringern scheinen. Auch hier wurde von einer weiteren statistischen Analyse Abstand genommen, da bei der geringen Anzahl der Versuchstiere eine genügend sichere Aussage nicht zu erwarten war. Faßt man die Überlebenszeiten aller gestorbenen Versuchstiere zusammen (N=27), so beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit 240, ihre Standardabweichung 157 Minuten.

*) Bei allen Zahlenangaben ist die letzte Stelle gerundet.

Tabelle 14

Kollektiv Nr.	Dosis in mg/kg	t_E in Min.		t_N in Min.		t_U in Min.	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
1	7 545	41.3*	28	122. 8	63	.	.
2	8 639	46.4	10	154. 4	54	.	.
3	9 669	39.1	16	135. 4	90	.	.
4	10 784	41.6	23	147. 0	82	.	.
5	11 844	37.6	10	179. 8	100	243. 0	138
6	12 926	39.1	11	146. 3	23	407. 0	175
7	13 991	41.5	12	.	.	212. 4	89
8	15 127	40.5	14	.	.	216. 8	179

* Die letzten Stellen sind gerundet.

t_E =Einschlafzeit $\bar{x}$ =Durchschnittswert

t_N =Narkosezeit s =Standardabweichung

t_U =Überlebenszeit

Die Definition für die Zeitbegriffe befindet sich auf Seite 23 .

2. Cycloserin-Alkohol-Kombinationsversuche

Die gemeinsame Wirkung von CS und Alkohol wurde an insgesamt 214 Versuchstieren in 19 Einzelgruppen zu je 8 bis 20 Tieren untersucht. Zunächst wurden CS und Alkohol in den der DL_{50} entsprechenden Dosen verabfolgt (Gruppe 1), dann unter Konstanthaltung der DL_{50} des Alkohols die CS-Dosen in arithmetischer Reihe bis zu einem Zehntel der mittleren tödlichen Dosis verringert (Einzelgruppen 2 bis 9). Anschließend wurde unter Konstanthaltung der DL_{50} des CS die Alkoholdosis in arithmetischer Reihe bis zu einem Sechstel der mittleren tödlichen Dosis verringert (Einzelgruppen 10 bis 14) und schließlich wurden die CS-Dosis und die Alkoholdosis in arithmetischer Reihe gleichsinnig bis zu einem Fünftel der jeweiligen DL_{50} verringert (Einzelgruppen 15, 17 bis 19). Das Versuchsschema ist in Tabelle 15 veranschaulicht. Zur Vereinfachung wurde die DL_{50} für CS mit 12 000 mg / kg und für Alkohol mit 8 400 mg / kg festgelegt. Die in Tabelle 15 waagerecht eingeteilten Einzelgruppen 1 bis 9 wurden für die spätere Auswertung als Sammelgruppe I, die in der Senkrechten aufgeführten Einzelgruppen 10 bis 14 einschließlich der Gruppe 1 als Sammelgruppe II und die in der Diagonalen verlaufenden Gruppen 15, 17 bis 19 einschließlich Gruppe 1 als Sammelgruppe III bezeichnet.

CS mg/kg / A mg/kg	12 000	6 000	4 000	3 000	2 400	2 000	1 720	1 500	1 200
8 400	(1) *) N = 1[illegible]	(2) N = 10	(3) N = 10	(4) N = 18	(5) N = 10	(6) N = 10	(7) N = 20	(8) N = 9	(9) N = 10
4 200	(10) N = 10	(15) N = 9 N = 10	(16) N = 10	·	·				
[illegible]	(11) N = 1[illegible]	·	(17) N = 10	·	·				
2 100	(12) N = 8	·	·	(18) N = 10	·				
1 680	(13) N = 10	·	·	·	(19) N = 10				
[illegible]	(14) N = 1[illegible]	·	·	·	·				

*) Die Zahlen 1 - 19 sind die laufenden Nummern für die Kollektive
N=Anzahl der Versuchstiere in jeder Gruppe

Tabelle 15

Herstellung der Lösungen

Vorversuche hatten ergeben, daß CS in den benötigten Konzentrationen schlecht in Alkohol löslich ist. Deshalb wurden die Alkohol- und CS-Dosen sowohl getrennt angesetzt als auch getrennt appliziert. Dabei mußten die erforderlichen Alkohol- und CS-Dosen in den Versuchstieren angepaßten kleinstmöglichen Volumina gelöst werden.

Die CS-Lösungen wurden wie auf Seite 12 beschrieben hergestellt. Die Alkoholdosen wurden so bemessen, daß beispielsweise für ein 25 g schweres Tier die mittlere tödliche Dosis mit 8 400 mg / kg (durch 40 dividiert) in 0,5 ml wässeriger Lösung enthalten war. Da 96 Vol. %-iger Alkohol verwendet wurde, mußten etwas höhere Alkoholmengen als bei 100 Vol. %-igem Alkohol eingewogen werden. Das spezifische Gewicht von 96 Vol. %-igem Äthanol beträgt 0,8121, das von 100 Vol. %igem 0,7939. Zur Umrechnung von 96 Vol. %-igem Alkohol auf 100 Vol. %-igen Alkohol muß man den Quotienten aus den spezifischen Gewichten

$$\frac{0,\ 8121}{0,\ 7939} = 1,\ 0229$$

bilden. Für die herzustellenden Lösungen mußten die theoretisch berechneten Alkoholmengen in Gramm bei Verwendung von 96 Vol. %-igem Alkohol mit 1, 0229 multipliziert werden. Diese Umrechnung wurde in Tabelle 16 vorgenommen. Aus 96 Vol. %-igem Alkohol wurden sechs Standardlösungen, die die DL_{50} des Alkohols sowie die genannten Bruchteile davon enthielten, hergestellt. Um den Fehler möglichst gering zu halten, wurde von jeder Standardlösung eine größere Menge (250 ml) hergestellt. Praktisch wurde so vorgegangen, daß die 500-fache Menge der Alkoholdosis für ein 25 g schweres Tier in einen geeichten Meßkolben von 250,0 ml eingewogen und mit destilliertem Wasser bis zur Eichmarke aufgefüllt wurde.

Tabelle 16

Standard-Alkohol Lösung	Alkohol Dosis in mg/kg	Anteil der DL_{50} in %	Alkohol in g			
			100 %ig		96 %ig	
			in 0.5 ml Lösung	ad 250 ml Lösung	in 0.5 ml Lösung	ad 250 ml Lösung
1	8 400	100.0	0. 2100	105. 00	0. 2148	107. 40
2	4 200	50.0	0. 1050	52. 50	0. 1074	53. 70
3	2 800	33.3	0. 0700	35. 00	0. 0716	35. 80
4	2 100	25.0	0. 0525	26. 25	0. 0537	26. 85
5	1 680	20.0	0. 0420	21. 00	0. 0430	21. 48
6	1 400	16.7	0. 0350	17. 50	0. 0358	17. 90

Tiermaterial

Wie bei den CS-Toleranzversuchen wurden Mäuse (N=214) beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Gewicht von 18,4 g (s = 2,7 g) verwendet.

Applikation

Nach der üblichen 12-16 stündigen Nahrungskarenz erhielten die Versuchstiere zunächst Alkohol und sechs bis acht Minuten später CS durch die Schlundsonde. Diese Reihenfolge wurde nach Vorversuchen so gewählt, um mögliche chemische Umsetzungen zwischen Alkohol und CS im Magen der Tiere weitgehendst zu vermeiden. Es wurde nach früheren Versuchen angenommen, daß eine so geringe Menge Alkohol in wässeriger Lösung den leeren Magen in dem gewählten Zeitabstand bereits zum größten Teil passiert hatte.

Da in den hier besprochenen Kombinationsversuchen mit einer Spezial-Rekordspritze für Tuberkulin mit ablesbaren Abständen von 0,01 ml gearbeitet wurde, konnte von einer Streuungsberechnung für die Dosis abgesehen werden. Einem 25 g schweren Tier wurden insgesamt 1,5 ml Flüssigkeit (Alkohol und CS) einverleibt. Diese Flüssigkeitsmenge wurde so gewählt, um übermäßige mechanische Beanspruchungen des Magen-Darm-Traktes sowie die damit verbundenen Nebenerscheinungen zu vermeiden. Magenperforationen oder Überdehnungen wurden bei mehreren Sektionen verstorbener Tiere nicht festgestellt.

Tiere im Versuch

Die Tiere verhielten sich während der Versuche in den Sammelgruppen I, II und III abhängig von den verschiedenen Dosen des Alkohols und des CS unterschiedlich. Sie sollen daher auch gesondert betrachtet werden.

Sammelgruppe I

(Alkohol: 8 400 mg/kg = DL_{50}
CS : 12 000 mg/kg, 6 000 mg/kg, 4 000 mg/kg,
3 000 mg/kg, 2 400 mg/kg, 2 000 mg/kg,
1 720 mg/kg, 1 500 mg/kg, 1 200 mg/kg)

Nach Verabreichung des Alkohols haben die Mäuse ein struppiges Fell und laufen auffallend schnell im Käfig herum. Innerhalb von vier bis sechs Minuten werden ihr Gang deutlich ataktisch und ihre Bewegungen seltener; sie verlieren das Gleichgewicht, der Kopf hängt zu Boden, die spärlichen Bewegungen sind unkoordiniert. Viele Tiere haben in diesem Stadium klonische Zuckungen aller Extremitäten, einzelne einen ausgeprägten ein- bis zweiminütigen Schüttelkrampf des ganzen Körpers. Schließlich treten in allen Fällen Lähmungen der Extremitäten auf.

In der Regel sind die Mäuse schon völlig atonisch, wenn sie sechs bis acht Minuten nach der Alkoholgabe die entsprechende CS-Dosis erhalten. Danach fallen die meisten Tiere nach einer kurzen Zeit (zwei bis drei Minuten) mit deutlicher Steigerung der durch Schmerzreize (Kneifen des Schwanzes) ausgelösten Abwehrreflexe in tiefe Narkose. In den Einzelgruppen 1 bis 3 (siehe Tabelle 15) reagiert kein Tier mehr; sie zeigen Schnappatmung und sterben nach Aussetzen von Herzschlag und Atmung innerhalb eines Zeitraumes von 12 Minuten bis etwa sechs Stunden nach Versuchsbeginn.

Die überlebenden Mäuse in den Einzelgruppen 4 bis 9 haben eine ungewöhnlich lange Narkosezeit von 10 bis 24 Stunden und sind in allen Fällen schwer in ihrer körperlichen Gesamtverfassung geschädigt; sie leiden an Diarrhoen, lange andauernder Apathie, Augenschädigungen, die den ganzen Bulbus betreffen, Koordinationsstörungen beim Laufen und parkinsonartigem Zittern der Extremitäten.

Noch lange Zeit nach Wiederkehr der Stellreflexe (bis zu mehreren Tagen) vermeiden die so geschädigten überlebenden Versuchstiere jede überflüssige spontane Bewegung und halten sich

benommen in einer lichtgeschützten Ecke des Käfigs. Die Augen sind meist geschlossen, die Bulbi eingesunken und trocken mit mißfarbenen Flecken in der Mitte. Nach den Suchbewegungen der Tiere zu urteilen, ist die Lichtempfindung gestört. Sie schleppen sich mühsam durch den Käfig und zittern bei jeder Bewegung mit Kopf und Vorderpfoten. Dieses Zittern tritt auch als Reaktion auf Schmerzreize auf. Bei den meisten Tieren bleiben diese Symptome bestehen; sie sterben nach zwei bis drei Tagen, weil sie nicht mehr in der Lage sind, Wasser und Nahrung zu sich zu nehmen. Bei einigen Tieren, besonders in Einzelgruppe 9, die eine geringe CS-Dosis erhielten (1 200 mg/kg), sind die starken Schädigungen nur während der ersten 48 Stunden nach dem Aufwachen, danach nicht mehr feststellbar; sie überleben und erholen sich innerhalb von sechs bis acht Tagen gut.

Sammelgruppe II

(Alkohol: 8 400 mg/kg, 4 200 mg/kg, 2 800 mg/kg, 2 100 mg/kg, 1 680 mg/kg, 1 400 mg/kg
CS : 12 000 mg/kg = DL_{50})

Bei diesen Tieren werden bis zum Einschlafen spontane Krämpfe der Extremitäten beobachtet. Die Einschlafzeiten sind bei Reduzierung der Alkoholdosis etwas länger als in Sammelgruppe I, außer in der Einzelgruppe 1, die allen Sammelgruppen angehört.

Nach der Alkoholgabe sind die Tiere nur leicht benommen. Sie verhalten sich fast wie nicht behandelte Versuchstiere bis auf eine geringgradige Beeinträchtigung des Gleichgewichts, geringfügige Desorientierung und Abschwächung der Reflexe. Diese Symptome sind mit fallender Alkoholdosis immer weniger ausgeprägt.

Nach zusätzlicher Gabe der entsprechenden CS-Dosen fallen fast alle Tiere in Narkose. In der kurzen Zeit vor Verlust der Stellreflexe treten bei einzelnen Mäusen auf starke Schmerzreize Krämpfe der Extremitäten auf; Lähmungen sind selten. Während

der Narkose sind Herzschlag und Atmung regelmäßig, Schnappatmung tritt nur intermittierend auf. Die Narkose ist nach kurzer Zeit (eine bis zwei Stunden nach Versuchsbeginn) sehr tief; die üblichen Schmerzreize bleiben unbeantwortet.

In der Einzelgruppe 10 (4 200 mg/kg Alkohol, 12 000 mg/kg CS) sterben von den vier überlebenden noch drei Versuchstiere nach 24 Stunden, in den übrigen Einzelgruppen noch einzelne Tiere nach 12 Stunden. Die überlebenden Tiere zeigen die schon geschilderten parkinsonartigen Erscheinungen nach 12 bis 36 Stunden, allerdings weniger ausgeprägt und nicht so lange wie in der Sammelgruppe I. Die überlebenden Versuchstiere der Einzelgruppe 14 (1 400 mg/kg Alkohol, 12 000 mg/kg CS) zeigen alle eine deutliche Cyanose des Schwanzes und leiden an Diarrhoen. Bei ihnen fehlen die parkinsonartigen Zitterbewegungen.

Sammelgruppe III

(Alkohol: 8 400 mg/kg, 4 200 mg/kg, 2 800 mg/kg, 2 100 mg/kg, 1 680 mg/kg
CS : 12 000 mg/kg, 6 000 mg/kg, 4 000 mg/kg, 3 000 mg/kg, 2 400 mg/kg)

Hier werden nur ganz vereinzelte Symptome wie Krämpfe, Augenschädigungen und Lähmungen beobachtet. Die Tiere haben in der

Regel eine etwas längere Einschlafzeit als in den Sammelgruppen I und II. Nach der Alkoholgabe verhalten Sie sich unauffällig und schlafen erst längere Zeit nach der CS-Gabe ein. Kurz vor Verlust der Stellreflexe befinden sie sich in einem wenige Minuten dauernden Excitationsstadium; sie zeigen hechelnde Atmung und reagieren sehr empfindlich auf Schmerzreize. In der nachfolgenden tiefen Narkose sind die Bauchdecken erschlafft; auf Schmerzreize reagieren sie nur noch vereinzelt. Sie erholen sich innerhalb von zwei bis drei Tagen gut und zeigen die in den Sammelgruppen I und II während dieses Zeitraumes beobachteten Schädigungen nicht.

Berechnungen zur Letalität unter gemeinsamer Alkohol- und CS-Wirkung

Die Tabellen 17 bis 35 enthalten in der Reihenfolge der Einzelgruppen 1 bis 19 die Gewichte, die nach den Gewichten berechneten Einzeldosen des CS und des Alkohols in Milliliter Lösung pro Tier und in Milligramm pro Tier und den Effekt der CS- und Alkoholwirkung bis zu 12 und bis zu 24 Stunden. Effekt + bedeutet, daß das Tier bis zu 12 oder 24 Stunden nach Versuchsbeginn gestorben ist, Effekt - , daß es diese 12 beziehungsweise 24 Stunden überlebt hat.

Tabelle 17

Gruppe	DL_{50}	Verabfolgte Dosis		
	in %	in mg/kg	ml/25gTier	mg/25g Tier
A	100	8 400	0.5	210
CS	100	12 000	1.0	300

Tier Nr.	Gewicht in g	Verabfolgte Dosis				E	
		in ml/Tier		in mg/Tier			
		A	CS	A	CS	bis12h	bis24h
1	20	0.40	0.80	168.0	240	+	·
2	20	0.40	0.80	168.0	240	+	·
3	20	0.40	0.80	168.0	240	+	·
4	21	0.42	0.84	176.4	252	+	·
5	19	0.38	0.76	159.6	228	+	·
6	21	0.42	0.84	176.4	252	+	·
7	17	0.34	0.68	142.8	204	+	·
8	23	0.46	0.92	193.2	276	+	·
9	16	0.32	0.64	134.4	192	+	·
10	16	0.32	0.64	134.4	192	+	·

Tabelle 18

Gruppe 2	DL 50 in %	Verabfolgte Dosis in mg/kg	in ml/25g Tier	in mg/25g Tier
A	100	8 400	0.5	210
CS	50	6 000	1.0	150

Tier Nr.	Gewicht in g	verabfolgte Dosis in ml/Tier A	CS	in mg/Tier A	CS	E bis 12h	bis24h
11	18	0.36	0.72	151.2	108	+	•
12	18	0.36	0.72	151.2	108	+	•
13	17	0.34	0.68	142.8	102	+	•
14	19	0.38	0.76	159.6	114	+	•
15	21	0.42	0.84	176.4	126	+	•
16	23	0.46	0.92	193.2	138	+	•
17	20	0.40	0.80	168.0	120	+	•
18	16	0.32	0.64	134.4	96	+	•
19	17	0.34	0.68	142.8	102	+	•
20	18	0.36	0.72	151.2	108	+	•

Tabelle 19

Gruppe 3	DL_{50} in %	verabfolgte Dosis in mg/kg	ml/25g Tier	mg/25g Tier
A	100	8 400	0.5	210
CS	33.3	4 000	1.0	100

Tier Nr.	Gewicht in g	verabfolgte Dosis in ml /Tier		in mg /Tier		E	
		A	CS	A	CS	bis12h	bis24h
21	19	0.38	0.76	159.6	76	+	.
22	16	0.32	0.64	134.4	64	+	.
23	20	0.40	0.80	168.0	80	+	.
24	20	0.40	0.80	168.0	80	+	.
25	18	0.36	0.72	151.2	72	+	.
26	20	0.40	0.80	168.0	80	+	.
27	18	0.36	0.72	151.2	72	+	.
28	19	0.38	0.76	159.6	76	+	.
29	21	0.42	0.84	176.4	84	+	.
30	19	0.38	0.76	159.6	76	+	.

Tabelle 20

Gruppe 4	DL_{50} in %	verabfolgte Dosis mg/kg	ml/25g Tier	mg/25g Tier
A	100	8 400	0.5	210
CS	25	3 000	1.0	75

Tier Nr.	Gewicht in g	verabfolgte Dosis ml / Tier		mg / Tier		E bis12h	E bis24h
		A	CS	A	CS		
31	16	0.32	0.64	134.4	48	+	•
32	24	0.48	0.96	201.6	72	+	•
33	25	0.50	1.00	210.0	75	+	•
34	18	0.36	0.72	151.2	54	+	•
35	20	0.40	0.80	168.0	60	+	•
36	23	0.46	0.92	193.2	69	+	•
37	14	0.28	0.56	117.6	42	+	•
38	20	0.40	0.80	168.0	60	+	•
39	25	0.50	1.00	210.0	75	+	•
40	21	0.42	0.84	176.4	63	+	•
41	16	0.32	0.64	134.4	48	–	–
42	20	0.40	0.80	168.0	60	+	•
43	18	0.36	0.72	151.2	54	+	•
44	18	0.36	0.72	151.2	54	+	•
45	17	0.34	0.68	142.8	51	+	•
46	16	0.32	0.64	134.4	48	+	•
47	17	0.34	0.68	142.8	51	+	•
48	25	0.50	1.00	210.0	75	+	•

Tabelle 21

Gruppe 5	DL_{50} in %	verabfolgte Dosis in mg/kg	ml/25g Tier	mg/25g Tier
A	100	8 400	0.5	210
CS	20	2 400	1.0	60

Tier Nr.	Gewicht in g	verabfolgte Dosis in ml /Tier		in mg /Tier		E bis 12h	E bis 24h
		A	CS	A	CS		
49	19	0.38	0.76	159.6	45.6	+	•
50	16	0.32	0.64	134.4	38.4	+	•
51	16	0.32	0.64	134.4	38.4	+	•
52	19	0.38	0.76	159.6	45.6	÷	•
53	18	0.36	0.72	151.2	43.2	+	•
54	20	0.40	0.80	168.0	48.0	+	•
55	21	0.42	0.84	176.4	50.4	÷	•
56	21	0.42	0.84	176.4	50.4	+	•
57	19	0.38	0.76	159.6	45.6	-	-
58	18	0.36	0.72	151.2	43.2	-	-

Tabelle 22

Gruppe 6	DL_{50} in %	verabfolgte Dosis in mg/kg	mg/25gTier	mg/25gTier
A	100	8 400	0.5	210
CS	16.7	2 000	1.0	50

Tier Nr.	Gewicht in g	verabfolgte Dosis ml /Tier A	ml /Tier CS	mg/ Tier A	mg/ Tier CS	E bis12h	E bis24h
59	16	0.32	0.64	134.4	32	-	-
60	15	0.30	0.60	126.0	30	+	+
61	16	0.32	0.64	134.4	32	+	+
62	15	0.30	0.60	126.0	30	+	+
63	15	0.30	0.60	126.0	30	+	+
64	15	0.30	0.60	126.0	30	+	+
65	15	0.30	0.60	126.0	30	+	+
66	15	0.30	0.60	126.0	30	+	+
67	15	0.30	0.60	126.0	30	-	-
68	17	0.34	0.68	142.8	34	-	+

Tabelle 23

Gruppe 7	DL_{50} in %	verabfolgte Dosis mg/kg	ml/25g Tier	mg/25g Tier
A	100	8 400	0.5	210
CS	14.3	1 720	1.0	43

Tier Nr.	Gewicht in g	verabfolgte Dosis ml / Tier CS	A	mg / Tier CS	E bis 12h	bis 24h
69	20	0.40	0.80	168.0	34.4 *	+	•
70	20	0.40	0.80	168.0	34.4	-	-
71	18	0.36	0.72	151.2	31.0	+	•
72	22	0.44	0.88	184.8	37.8	+	•
73	19	0.38	0.76	159.6	32.7	+	•
74	22	0.44	0.88	184.8	37.8	+	•
75	20	0.40	0.80	168.0	34.4	+	•
76	16	0.32	0.64	134.4	27.5	-	-
77	17	0.34	0.68	142.8	29.2	+	•
78	20	0.40	0.80	168.0	37.8	-	-
79	15	0.30	0.60	126.0	25.8	+	•
80	16	0.32	0.64	134.4	27.5	-	+
81	16	0.32	0.64	134.4	27.5	+	•
82	16	0.32	0.64	134.4	27.5	+	•
83	15	0.30	0.60	126.0	25.8	+	•
84	15	0.30	0.60	126.0	25.8	+	•
85	16	0.32	0.64	134.4	27.5	+	•
86	16	0.32	0.64	134.4	27.5	+	•
87	15	0.30	0.60	126.0	25.8	-	-
88	15	0.30	0.60	126.0	25.8	+	•

* Diese Zahlen sind aufgerundet.

Tabelle 24

Gruppe S	DL_{50} in	verabfolgte Dosis mg/kg	ml/25g Tier	mg/25g Tier
A	100	8 400	0.5	210
CS	12.2	1 500	1.0	37

Tier Nr.	Gewicht in g	verabfolgte Dosis ml / Tier A	ml / Tier CS	mg / Tier A	mg / Tier CS	E bis 12h	E bis 24h
89	15	0.30	0.60	126.0	22.2*	+	·
90	19	0.38	0.76	159.6	28.1	-	+
91	17	0.34	0.68	142.8	25.2	-	+
92	20	0.40	0.80	168.0	29.6	+	·
93	17	0.34	0.68	142.8	25.2	-	-
94	22	0.44	0.88	184.8	32.6	+	·
95	19	0.38	0.76	159.6	28.1	÷	·
96	15	0.30	0.60	126.0	22.2	+	·
97	18	0.36	0.72	151.2	26.6	+	·

* Diese Zahlen sind aufgerundet.

Tabelle 25

Gruppe 9	DL_{50} in %	verabfolgte Dosis in ml/kg	ml/25g Tier	mg/25g Tier
A	100	8 400	0.5	210
CS	10	1 200	1.0	30

Tier Nr.	Gewicht in g	verabfolgte Dosis ml /Tier		mg /Tier		E bis 12h	E bis 24h
		A	CS	A	CS		
98	14	0.28	0.56	117.6	16.8	+	•
99	14	0.28	0.56	117.6	16.8	+	•
100	14	0.28	0.56	117.6	16.8	-	-
101	15	0.30	0.60	126.0	18.0	+	•
102	15	0.30	0.60	126.0	18.0	-	-
103	14	0.28	0.56	117.6	16.8	-	+
104	16	0.32	0.64	134.4	19.2	-	+
105	15	0.30	0.60	126.0	18.0	+	•
106	16	0.32	0.64	134.4	19.2	+	•
107	16	0.32	0.64	134.4	19.2	+	•

Tabelle 26

Gruppe 10	DL_{50} in %	verabfolgte Dosis mg / kg	ml/25gTier	mg/25gTier
A	50	4 200	0.5	105
CS	100	12 000	1.0	300

Tier Nr.	Gewicht in g	verabfolgte Dosis ml / Tier A	ml / Tier CS	mg / Tier A	mg / Tier CS	E bis 12h	E bis24h
108	19	0.38	0.76	79.8	228	+	.
109	23	0.46	0.92	96.6	276	+	.
110	22	0.44	0.88	92.4	264	-	-
111	17	0.34	0.68	71.4	204	-	-
112	17	0.34	0.68	71.4	204	-	-
113	17	0.34	0.68	71.4	204	+	.
114	17	0.34	0.68	71.4	204	+	.
115	18	0.36	0.72	75.6	216	-	-
116	23	0.46	0.92	96.6	276	+	.
117	23	0.46	0.92	96.6	276	+	.

Tabelle 27

Gruppe 11	DL_{50} in %	verabfolgte Dosis mg / kg	ml/25g Tier	mg/25g Tier
A	33.3	2 800	0.5	70
CS	100	12 000	1.0	300

Tier Nr.	Gewicht in g	verabfolgte Dosis ml / Tier A	ml / Tier CS	mg / Tier A	mg / Tier CS	E bis 12 h	E bis 24h
118	17	0.34	0.68	47.6	204	+	•
119	19	0.38	0.76	53.2	228	+	•
120	20	0.40	0.80	56.0	240	+	•
121	17	0.34	0.68	47.6	204	-	+
122	24	0.48	0.96	67.2	288	-	+
123	18	0.36	0.72	50.4	216	-	-
124	23	0.46	0.92	64.4	276	-	-
125	16	0.32	0.64	44.8	192	-	-
126	26	0.52	1.04	72.8	312	-	-
127	18	0.36	0.72	50.4	216	+	•

Tabelle 28

Gruppe 12	DL_{50} in %	verabfolgte Dosis mg/kg	ml/25g Tier	mg/25 g Tier
A	25	2 100	0.5	52.5
CS	100	12 000	1.0	300

Tier Nr.	Gewicht in g	verabfolgte Dosis ml / Tier		mg / Tier		E bis 12h	E bis 24h
		A	CS	A	CS		
128	18	0.36	0.72	37.8	216	+	+
129	21	0.42	0.84	44.1	252	-	+
130	26	0.52	1.04	54.6	312	-	+
131	24	0.48	0.96	50.4	288	-	-
132	22	0.44	0.88	46.2	264	-	-
133	26	0.52	1.04	54.6	312	+	+
134	25	0.50	1.00	52.5	300	-	-
135	20	0.40	0.80	42.0	240	-	-

Tabelle 29

Gruppe 13	DL_{50} in %	verabfolgte Dosis mg/kg	ml/25gTier	mg/25gTier
A	20	1 680	0.5	42
CS	100	12 000	1.0	300

Tier Nr.	Gewicht in g	verabfolgte Dosis ml / Tier A	ml / Tier CS	mg / Tier A	mg / Tier CS	E bis 12h	E bis 24h
136	15	0.30	0.60	25.2 +	180	+	+
137	16	0.32	0.64	26.9	192	-	-
138	15	0.30	0.60	25.2	180	-	-
139	18	0.36	0.72	30.2	216	-	-
140	19	0.38	0.76	31.9	228	-	-
141	19	0.38	0.76	31.9	228	-	-
142	17	0.34	0.68	28.6	204	-	-
143	18	0.36	0.72	30.2	216	-	-
144	17	0.34	0.68	28.6	204	-	-
145	16	0.32	0.64	26.9	192	+	+

+ Diese Zahlen sind auf eine Stelle aufgerundet.

Tabelle 30

Gruppe	DL_{50} in %	verabfolgte Dosis mg /kg	ml/25g Tier	mg/25g Tier
A	16.7	1 400	0.5	35
CS	100	12 000	1.0	300

Tier Nr.	Gewicht in g	verabfolgte Dosis ml / Tier		mg / Tier		E bis 12h	E bis24h
		A	CS	A	CS		
146	19	0.38	0.76	26.6	228	-	-
147	17	0.34	0.68	23.8	204	-	-
148	17	0.34	0.68	23.8	204	-	-
149	21	0.42	0.84	29.4	252	-	-
150	18	0.36	0.72	25.2	216	-	-
151	22	0.44	0.88	30.8	264	-	-
152	18	0.36	0.72	25.2	216	-	-
153	19	0.38	0.76	26.6	228	-	-
154	18	0.36	0.72	25.2	216	-	-
155	18	0.36	0.72	25.2	216	-	-

Tabelle 31

Gruppe 15	DL_{50} in g	verabfolgte Dosis mg/kg	ml/25g Tier	mg/25 g Tier
A	50	4 200	0.5	105
CS	50	6 000	1.0	150

Tier Nr.	Gewicht in g	verabfolgte Dosis ml / Tier A	ml / Tier CS	mg / Tier A	mg / Tier CS	E bis 12h	E bis24h
156	16	0.32	0.64	67.2	96	-	-
157	20	0.40	0.80	84.0	120	-	-
158	18	0.36	0.72	75.6	108	+	•
159	18	0.36	0.72	75.6	108	+	•
160	17	0.34	0.68	71.4	102	-	-
161	18	0.36	0.72	75.6	108	-	-
162	22	0.44	0.88	92.4	132	-	-
163	14	0.28	0.56	58.8	84	+	•
164	17	0.34	0.68	71.4	102	-	-
165	16	0.32	0.64	67.2	96	-	-
166	18	0.36	0.72	75.6	108	-	-
167	22	0.44	0.88	92.4	132	-	-
168	17	0.34	0.68	71.4	102	-	-
169	17	0.34	0.68	71.4	102	-	-
170	16	0.32	0.64	67.2	96	-	-
171	20	0.40	0.80	84.0	120	+	•
172	18	0.36	0.72	75.6	108	-	-
173	17	0.34	0.68	71.4	102	-	-
174	18	0.36	0.72	75.6	108	-	-

Tabelle 32

Gruppe 16	DL50 in %	verabfolgte Dosis mg/kg	ml/25g Tier	mg/25g Tier
A	50	4 200	0.5	105
CS	33.3	4 000	1.0	100

Tier Nr.	Gewicht in g	verabfolgte Dosis ml / Tier A	ml / Tier CS	mg / Tier A	mg / Tier CS	E bis 12h	E bis 24h
175	14	0.28	0.56	58.8	56	+	•
176	16	0.32	0.64	67.2	64	+	•
177	17	0.34	0.68	71.4	68	-	-
178	18	0.36	0.72	75.6	72	-	-
179	21	0.42	0.84	88.2	84	-	-
180	25	0.50	1.00	105.0	100	-	-
181	20	0.40	0.80	84.0	80	-	-
182	18	0.36	0.72	75.6	72	-	-
183	19	0.38	0.76	79.8	76	-	-
184	20	0.40	0.80	84.0	80	-	-

Tabelle 33

Gruppe	DL_{50}			
A	33.1	2 800	0.5	70
CS	33.1	4 000	1.0	100

Tier Nr.	Gewicht in g	ml/Tier				Σ bis 12h	Σ bis 24h
185	15	0.30	0.60	42.0	60	+	+
186	15	0.30	0.60	42.0	60	-	-
187	16	0.32	0.64	44.8	64	+	+
188	21	0.42	0.84	58.8	84	-	-
189	17	0.34	0.68	47.6	68	-	-
190	18	0.36	0.72	50.4	72	-	-
191	18	0.36	0.72	50.4	72	-	-
192	19	0.38	0.76	53.2	76	-	-
193	23	0.46	0.92	64.4	92	-	-
194	17	0.34	0.68	47.6	68	-	-

Tabelle 34

Gruppe 18	DL_{50} in %	verabfolgte Dosis mg/kg	ml/25g Tier	mg/25g Tier
A	25	2 100	0.5	52.5
CS	25	3 000	1.0	75

Tier Nr.	Gewicht in g	verabfolgte Dosis ml / Tier A	CS	mg / Tier A	CS	E bis 12h	bis 24h
195	17	0.34	0.68	35.7	51	-	-
196	17	0.34	0.68	35.7	51	-	-
197	17	0.34	0.68	35.7	51	-	-
198	22	0.44	0.88	46.2	66	-	-
199	22	0.44	0.88	46.2	66	-	-
200	17	0.34	0.68	35.7	51	-	-
201	19	0.38	0.76	39.9	57	-	-
202	16	0.32	0.64	33.6	48	-	-
203	20	0.40	0.80	42.0	60	-	-
204	17	0.34	0.68	35.7	51	-	-

Tabelle 35

Gruppe 19	DL 50 in %	verabfolgte Dosis mg/Tier	ml/25g Tier	mg/25g Tier
A	20	1 680	0.5	42
CS	20	2 400	1.0	60

Tier Nr.	Gewicht in g	verabfolgte Dosis ml / Tier		mg / Tier		E	
		A	CS	A	CS	bis 12h	bis 24h
205	19	0.38	0.76	31.9	45.6	-	-
206	18	0.36	0.72	30.2	43.2	-	-
207	18	0.36	0.72	30.2	43.2	-	-
208	20	0.40	0.80	33.6	48.0	-	-
209	20	0.40	0.80	33.6	48.0	-	-
210	19	0.38	0.76	31.9	45.6	-	-
211	20	0.40	0.80	33.6	48.0	-	-
212	19	0.38	0.76	31.9	45.6	-	-
213	24	0.48	0.96	40.3	57.6	-	-
214	20	0.40	0.80	33.6	48.0	-	-

Die folgende Tabelle 36 gibt eine Übersicht über die bei den verschiedenen geprüften Dosen verwendete Anzahl der Tiere, deren prozentuale Letalität bis zu 12 Stunden nach Versuchsbeginn und die Anzahl der Überlebenden wieder. Sie zeigt, daß in der Sammelgruppe I (Einzelgruppen 1 bis 9) nach Gabe der mittleren tödlichen Alkohol- und CS-Dosis alle Tiere sterben. Das ist auch der Fall, wenn man die Alkoholdosis als DL_{50} konstant läßt und die CS-Dosis auf ein Drittel der mittleren tödlichen Dosis des CS verringert. Erst bei weiterer Verringerung dieser Dosis auf ein Viertel und weniger, nimmt die Letalität geringfügig von 94,4 bis rund 60 % ab.

In der Sammelgruppe II, in der die mittlere tödliche Dosis des CS konstant gehalten und die Alkoholdosis variiert wird, ergibt sich bereits bei Verminderung dieser Dosis auf die Hälfte der DL_{50} des Alkohols nur noch eine Letalität von 60 %, bei weiterer Verringerung auf ein Drittel eine solche von 40 %. Wird die Alkoholdosis weiter auf ein Fünftel und ein Sechstel der mittleren tödlichen Dosis herabgesetzt, so sterben nur noch zwei beziehungsweise keine Versuchstiere mehr.

In der Sammelgruppe III (Einzelgruppen 1, 15, 17 bis 19) wurden beide Dosen variiert. Wie schon aus Tabelle 31 ersichtlich, beträgt die Letalität in der Einzelgruppe 15, in der zwei Untergruppen mit je neun und zehn Tieren enthalten sind, 33,3 beziehungsweise 10 %. Für die Dosis-Letalitätskurve wird nur die zuerst genannte Letalität berücksichtigt, weil dieser Wert nach den Versuchen 1, 2, 10, 16 und 17 (Einzelgruppen 1, 2, 10, 16 und 17) wahrscheinlicher ist.

Für den statistischen Vergleich der Einschlaf-, Narkose- und Überlebenszeiten wurden dagegen alle entsprechenden Werte dieser beiden Untergruppen verwendet. Bei einem Drittel der DL_{50} des Alkohols und des CS sterben von zehn noch zwei, bei einem Viertel und einem Fünftel keine Tiere mehr.

A mg/kg \ CS mg/kg	12 000	6 000	4 000	3 000	2 400	2 000	1 720	1 500	1 200
8 400	(1) 100 %	(2) 100 %	(3) 100 %	(4) 94 %	(5) 80 %	(6) 70 %	(7) 75 %	(8) 66 %	(9) 60 %
4 200	(10) 60 %	(15) 33 %	(16) 20 %	.	.				
2 800	(11) 40 %	.	(17) 20 %	.	.				
2 100	(12) 25 %	.	.	(18) 0 %	.				
1 680	(13) 20 %	.	.	.	(19) 0 %				
1 400	(14) 0 %								

A = Alkohol; (1) : Lfd. Nr.

Die Prozentzahlen bedeuten die Letalität.

Bei Betrachtung dieser Ergebnisse ergibt sich eine deutliche Abhängigkeit der Letalität von den Dosen in den Sammelgruppen I bis III, die nach zeichnerischer Darstellung am ehesten einer Geraden ähnlich ist, selbstverständlich nicht extrapolierbar. Deshalb wurden für jede der drei Sammelgruppen aus den in Wahrheit verabfolgten Dosen (x) und der beobachteten Letalität (y) in den entsprechenden Einzelgruppen Regressionsgeraden nach der Formel (FREUDENBERG, 1962)

$$Y = a + bx \quad (1)$$

berechnet, wobei Y die zu erwartende Letalität bei einer beliebigen Dosis x bedeutet. b ergibt sich aus der Formel

$$b = \frac{\Sigma xy - N \cdot \bar{x}\bar{y}}{\Sigma x^2 - N \cdot \bar{x}^2} \quad (2),$$

a aus der Formel

$$a = \bar{y} - b\bar{x} \quad (3).$$

Ferner wurde die Standardabweichung für b (s_b) nach der Formel

$$s_b = \frac{s'}{\sqrt{\Sigma x^2 - N \cdot \bar{x}^2}} \quad (4)$$

$$s' = \sqrt{\frac{(y - Y)^2}{N - 2}} \quad (5)$$

$$\Sigma(y - Y)^2 = \Sigma y^2 - N \cdot \bar{y}^2 - b^2 (\Sigma x^2 - N \cdot \bar{x}^2) \quad (6)$$

und diejenige für a (s_a) nach der Formel

$$s_a = s_b \sqrt{\frac{\Sigma x}{N}} \quad (7)$$

berechnet.

Die Berechnung von a und b ist getrennt nach den Sammelkollektiven I bis III in den Tabellen 37, 38 und 39 durchgeführt. Um die drei Regressionsgeraden vergleichen zu können, werden als Bezugsgrößen für die abhängige Letalität alle Quantitäten in der jeweiligen DL_{50} als Einheit ausgedrückt.
Bei den Sammelgruppen I und II ist die Dosis letalis des CS bezw. des Alkohols die Einheit 1,000, die bis zu 0,100 bezw. bis 0,167 verringert wird.
In der Sammelgruppe III wäre theoretisch das geometrische Mittel aus den Werten auf der Abszisse und Ordinate zu nehmen; im vorliegenden Fall entfällt diese Berechnung, weil die betreffenden Einzelgruppen jeweils gleiche Anteile der DL_{50} des Alkohols und des CS erhalten.

Tabelle 37

Anteil d. Dos. x	Letalität in % y	x^2	y^2	x . y	Bestimmungspunkte x	b . x	a + bx	a' + bx	a'' + bx
,1	60	0,010 000	3 600	6, 000	0, 050	8, 934	53, 197	58, 830	47, 564
,125	66	0,015 625	4 356	8, 250	0, 130	17, 869	62, 132	67, 765	56, 499
,147	75	0,020 449	5 625	10, 725	0, 125	22, 336	66, 599	72, 232	60, 966
,167	70	0,027 889	4 900	11, 690	0, 150	26, 803	71, 066	76, 789	65, 433
,[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	0, 175	31, 271	75, 534	81, 167	69, 901
,[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	0, 200	35, 738	80, 001	85, 634	74, 368
,[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	0, 250	44, 672	88, 935	94, 568	83, 302
Σ 1,[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	0, [illegible]	53, 607	97, 870	103, 503	92, 237
x̄ ,1[illegible]	77, [illegible]				0, 150	62, 541	106, 804	112, 437	101, 171
s^2 [illegible]	[illegible]								

b = 17[illegible], [illegible]

[illegible] = 18, [illegible]

s_b = 12, 9798

s_a = 5, 6332

a' = 10, [illegible]

a'' = 32, [illegible]

Tabelle 38

Basis A Anzahl d. x	Letalbefall y	x^2	y^2	x . y	Bestimmungspunkte x''	b . x''	a + bx''	a' + bx''	a'' + bx''
0,167	0	0, 027 889	0	0, 000	0, 150	16, 382	12, 657	21, 381	3, 933
0,200	20	0, 040 000	400	4, 000	0, 200	21, 842	18, 117	26, 841	9, 393
0,250	25	0, 062 500	625	6, 250	0, 250	27, 303	23, 578	32, 302	14, 854
0,333	40	0,110 889	1 600	13, 320	0, 300	32, 763	29, 038	37, 762	20, 314
0,500	60	0,250 000	3 600	30, 000	0, 350	38, 224	34, 499	43, 223	25, 775
1, 000	100	1,000 000	10 000	100, 000	0, 400	43, 684	39, 959	48, 683	31, 235
2,450	245	1,491 273	16 225	153, 570	0, 450	49, 145	45, 420	54, 144	36, 696
M 0,408	4 , 833				0, 500	54, 605	50, 880	59, 604	42, 156
M' 0,16673	1667,334				0, 600	65, 526	61, 801	70, 525	53, 077
					0, 700	76, 447	72, 722	81, 446	64, 998
					0, 800	87, 368	83, 643	92, 367	74, 919
					0, 900	98, 289	94, 564	103, 281	85, 840
					1, 000	109, 210	105, 485	114, 209	96, 761

b = 109, 210

a = 3, 725

'b = 13, 652

a'' = 8, 7236

a' = 4, 999

a'' = 12, 449

Sammelgruppe II (CS konstant DL_{50} , Alkohol DL_{50} bis 0, 100 verringert)

Tabelle 39

	Dosis A+CS Anteil d. DL_{50} x	Letalität in y %	x^2	y^2	x . y	Bestimmungspunkte x'''	b . x'''	a + bx''	a' + bx'''	a'' + bx'''
	0,250	0	0,062 500	0	0, 000	0, 200	25, 658	- 2, 930	3, 986	- 9, [illegible]
	0,333	20	0,110 889	400	6, 660	0, 250	32, 072	3, 484	10, 400	- 3, [illegible]
	0,500	33	0,250 000	1 089	16, 500	0, 300	38, 486	9, 898	16, 814	+ [illegible], [illegible]
	1,000	100	1,000 000	10 000	100, 000	0, 350	44, 901	16, 313	23, 229	[illegible], [illegible]
Σ	2,083	153	1,423 389	11 489	123, 160	0, 400	51, 315	22, 727	29, 643	15, 971
$\bar{x}$	0,521	38, 250				0, 450	57, 729	29, 141	36, 057	22, [illegible]
$\bar{x}^2$	0,27118	1463,063				0, 500	64, 144	35, 556	42, 472	29, 340
						0, 600	76, 973	48, 385	55, 301	41, 469
						0, 700	89, 801	61, 213	68, 129	54, 297
						1, 000	128, 288	99, 700	106, 616	92, 734

b = 128, 2875

a = 28, 538

Sb = 9, 6552

Sa = 6, 951744

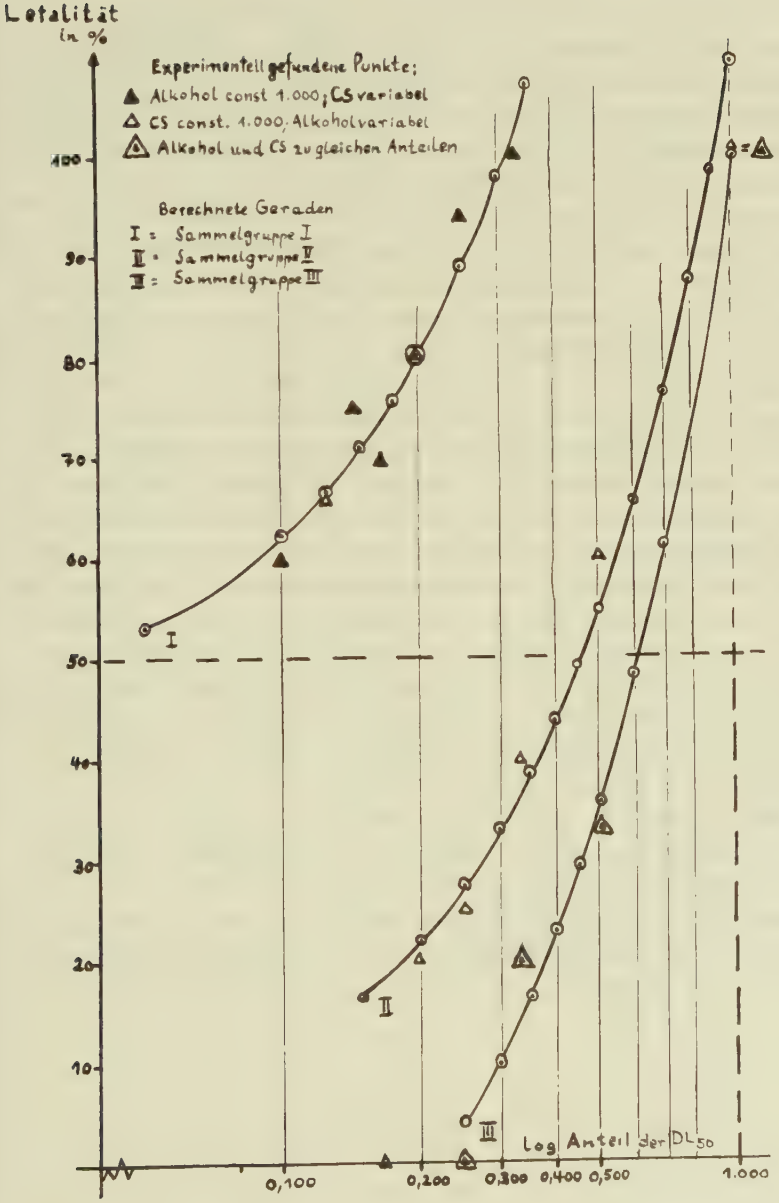
a' = 21, 672

a'' = 35, 504

Sammelgruppe III (Alkohol DL_{50}, CS DL_{50} , beide bis 0, 250 verringert)

Trägt man in einem Koordinatensystem Letalität und Dosis - auf der Ordinate die Letalität in dekadischem und auf der Abszisse die Dosis in logarithmischem Maßstabe - getrennt nach den Sammelgruppen I, II und III auf, so erscheinen die Unterschiede in den Kurvenverläufen anschaulich dargestellt (Abbildung 1). Man muß jedoch darauf hinweisen, daß die Streuung der Letalität bei der jeweils in den Sammelgruppen auftretenden Durchschnittsdosis am geringsten ist und nach den beiden Enden der Geraden zunimmt. Bei der geringen Anzahl der in den Sammelgruppen verwendeten Tiere wurde aber auf diese Berechnung verzichtet, zumal der berechnete Streuungswert überschlagsmäßig sehr klein sein würde.

Abbildung 1


Letalität
in %
Experimentell gefundene Punkte:
Alkohol const 1.000; CS variabel
CS const. 1.000; Alkoholvariabel
Alkohol und CS zu gleichen Anteilen
Berechnete Geraden
I = Sammelgruppe I
II = Sammelgruppe II
III = Sammelgruppe III
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
I
II
III
0,100
0,200
0,300
0,400
0,500
1.000
Log Anteil der DL50

Einschlaf-, Narkose- und Überlebenszeiten bei gemeinsamer Alkohol-CS-Wirkung

Wie bereits erwähnt (siehe Seite 23) wurden für jedes der Versuchstiere die Einschlaf-, Narkose- und Überlebenszeiten in Minuten registriert. Für die Einzelgruppen 1 bis 19 außer 16 (in keiner Sammelgruppe enthalten)sind die Durchschnittswerte für diese Zeitmaße mit den dazugehörigen Standardabweichungen in Tabelle 40 enthalten. Sie sollen hier getrennt nach den Sammelgruppen (siehe Tabelle 36) betrachtet werden. Im Gegensatz zur Tabelle 36, die nur alle bis zu 12 Stunden gestorbenen Versuchstiere enthält, sind bei den Überlebenszeiten in Tabelle 40 alle bis zu 24 Stunden nach Versuchsbeginn gestorbenen Tiere berücksichtigt.

Die Einschlafzeiten (t_E) steigen in der Sammelgruppe I von Einzelgruppe 1 bis Einzelgruppe 5 bei fallender CS-Dosis zunächst von 4,4 bis auf 10,1 Minuten an, sinken dann aber bis zur Einzelgruppe 9 wieder auf 2,3 Minuten ab. In der Sammelgruppe II nehmen bei Verminderung der Alkoholdosis bis auf ein Fünftel der DL_{50} die Einschlafzeiten der Einzelgruppen 1, 10 bis 13 zunächst von 4,4 bis 36,6 Minuten zu; bei einem Sechstel der Alkoholausgangsdosis beträgt der Durchschnittswert nur 27,4 Minuten (Einzelgruppe 14), allerdings gehört zu diesem Durchschnittswert eine beträchtlich große zeitliche Streuung. In der Sammelgruppe III weisen nur die Tiere der Einzelgruppe 1, die mit den für die mittlere tödliche Dosis bestimmten Alkohol- und CS-Mengen belastet wurden, im Durchschnitt eine kurze Einschlafzeit auf (4,4, Minuten). Dagegen sind bei den weiteren Einzelgruppen 15, 17, 18 und 19 die Durchschnitte der Einschlafzeiten unter Berücksichtigung der Standardabweichungen annähernd gleich; sie betragen zwischen 20,7 und 33,8 Minuten.

Wegen der geringen Anzahl der überlebenden Versuchstiere in der Sammelgruppe I wurde für die Einzelgruppen 4 bis 9 die geminsame durchschnittliche Narkosezeit (t_N) berechnet; sie beträgt 765,7 Minuten. In den übrigen Einzelgruppen der Sammelgruppen II und III variieren die Narkosezeiten zwischen einer und viereinhalb Stunden. Allerdings weisen die Standardabweichungen auf eine beträchtliche Streuung hin.

Die Überlebenszeiten ($t_Ü$) in der Sammelgruppe I (Einzelgruppen 1 bis 9) variieren zwischen 43,3 und 357,9 Minuten; die Standardabweichungen der einzelnen Durchschnittswerte sind erheblich groß. Dennoch hat es den Anschein, als ob die Überlebenszeiten in dieser Sammelgruppe kürzer sind als in der Sammelgruppe II; bildet man nämlich die Durchschnitte aus den Zeitwerten der Einzelgruppen, so ergibt sich für die Sammelgruppe I eine Überlebenszeit von 205 und für die Sammelgruppe II eine solche von 315 Minuten.

Tabelle 40

Gruppe	t_E in Min.			t_N in Min.			t_ω in Min.		
	N	x	s	N	x	s	N	x	s
1	10	4.4	1.5	.	.	.	10	43.3	18.8
2	10	5.6	2.7	.	.	.	10	188.7	52.3
3	10	8.8	10.7	.	.	.	10	304.4	160.4
4	18	9.7	8.8				17	118.9	101.3
5	10	10.1	6.5				8	187.0	152.9
6	10	8.8	4.9	12	765.7	387.8	8	220.0	345.2
7	20	6.5	4.0				16	182.3	326.5
8	9	4.2	0.3				8	357.9	406.4
9	10	2.3	0.9				8	246.6	277.4
10	10	9.7	6.3	4	250.3	71.1	6	221.8	133.5
11	10	16.8	8.3	4	153.8	89.3	6	398.5	401.5
12	8	28.1	16.9	4	121.3	107.6	4	451.3	268.8
13	10	38.6	10.5	8	211.0	154.4	2	462.0	8.0
14	10	27.4	24.0	10	59.4	33.7	0	.	.
15	19	24.1	22.7	15	278.1	126.3	4	154.0	167.3
17	10	20.7	12.2	8	212.9	40.6	2	204.5	9.5
18	10	33.8	16.9	10	116.1	63.0	0	.	.
19	10	29.5	12.7	10	187.1	96.4	0	.	.

Von einem Vergleich der in Tabelle 40 zusammengestellten Zeitwerte für die Einschlaf-, Narkose- und Überlebenszeiten mit den entsprechenden Werten der nur mit CS behandelten Tiere (Tabelle 14) wurde abgesehen, weil die einzelnen Gruppen bei den Kombinationsversuchen so verschiedene Dosen des Alkohols und des CS erhielten, daß man sie nicht als Vergleichskollektiv zusammenfassen kann. Wenn man die Zeitwerte mit dieser ausdrücklichen Einschränkung dennoch gemeinsam betrachtet, so sind die Einschlafzeiten bei den Kombinationsversuchen in den Sammelgruppen I, II und III deutlich kleiner als diejenigen der nur mit CS behandelten Tiere. Bei den Narkosezeiten erscheinen diejenigen der Kombinationsversuche zum Teil erheblich länger; ausgenommen davon sind allerdings die Narkosezeiten der Sammelgruppe II (CS-Dosis konstant, Alkohol-Dosis variiert), deren Durchschnitt sich von dem der nur mit CS behandelten Gruppe nicht unterscheidet. Lediglich bei den Überlebenszeiten sind besonders bei der gemeinsamen Betrachtung der reinen CS-Gruppe einerseits und der Sammelgruppen I und II andererseits keine nennenswerten Unterschiede zu erkennen. Nur in der Sammelgruppe III ergibt sich, wenn man aus den Zeitwerten der Einzelgruppen 1, 15 und 17 einen gemeinsamen Durchschnitt bildet, eine Verkürzung der durchschnittlichen Überlebenszeit von etwa eineinhalb Stunden gegenüber der CS-Gruppe.

D i s k u s s i o n

Nach den eigenen Untersuchungen über die Toxizität des Cycloserins wurde mittels der KÄRBERschen Methodik die mittlere tödliche Dosis für weiße Mäuse bei oraler Verabfolgung mit 11 980 mg / kg bestimmt. Dieser Wert liegt über den im Schrifttum mitgeteilten Dosen. So gaben PRESCOTT, KAUFFMANN und JAMES (1957), ROBINSON (1956), ROBINSON, MASON und SIEGEL (1956) und SPENCER und PAYNE (1956) als höchsten Wert 8 600 mg / kg an. Allerdings ist aus dieser Angabe nicht zu ersehen, ob CS verfüttert oder mit einer Schlundsonde verabfolgt wurde; sollte es sich um eine Verfütterung gehandelt haben, so wäre mit einer größeren Ungenauigkeit des angegebenen Wertes zu rechnen als bei der Verabfolgung mit einer Schlundsonde.

Es ist jedoch anzunehmen, daß der selbst gefundene Wert von 11 980 mg / kg etwas über der tatsächlichen Dosis liegt, da beim Lösen von CS in Wasser in den gewählten Konzentrationen, das heißt die jeweilige Dosis für ein 25 Gramm schweres Tier in einem Milliliter, ein gewisser Wirkungsverlust auftritt. Nach Angaben der Deutschen Hoffmann-La Roche AG beträgt dieser Wirkungsverlust bei zwanzigminütigem Erhitzen auf + 40 bis 50 Grad Celsius etwa 20 %. Würde man im Extremfall für die eigenen Untersuchungen einen regelmäßigen Wirkungsverlust von 20 % annehmen, so würde sich eine mittlere tödliche Dosis von 9 584 mg / kg ergeben. Da aber entsprechend der Herstellung der Lösungen diese extremen Bedingungen nicht vorlagen, ist zu vermuten, daß die wahre mittlere tödliche Dosis zwischen 10 000 und 11 000 mg / kg liegt.

Die Wirkungen des Cycloserins bei weißen Mäusen wurden an 64 Versuchstieren, die verschiedene CS-Dosen erhalten hatten, beobachtet. Die eigenen Beobachtungen stimmen praktisch überein mit den von FUST, BONI, PELLMONT, ZBINDEN und STUDER (1958) mitgeteilten Befunden :

Nach einer Einschlafzeit von durchschnittlich 41 Minuten - die eben erwähnten Autoren bezeichnen diese als Latenzzeit und geben sie mit 30 Minuten an, in der Krämpfe, klonische Zuckungen der Extremitäten, Reflexübererregbarkeit und Koordinationsstörungen auftreten - verlieren die Versuchstiere die Greif- und Stellreflexe, zeigen erschlaffte Bauchdecken und verharren in tiefem Koma. Nach den eigenen Beobachtungen traten außerdem bei den meisten Mäusen Schnappatmung und Dyspnoe nach Verlust der Greif- und Stellreflexe auf. Besonders die mit den höheren CS-Dosen behandelten Versuchstiere zeigten eigenartige Augensymptome - im Pupillenbereich weißliche Fleckung ein bis eineinhalb Stunden nach der CS-Applikation - sowie eingefallene und trockene Bulbi. Bei zwei Tieren trat im Verlauf von 12 bis 36 Stunden nach Versuchsbeginn perioral und am Schwanz eine deutlich bläuliche (möglicherweise cyanotische) Verfärbung der Haut auf. Bei den nach etwa dreistündigem Koma gestorbenen Versuchstieren überdauerte die Herzaktion den Atemstillstand etwa um eine Minute.

Die durchschnittliche Narkosezeit der überlebenden Tiere (N=37) in den Gruppen 1 bis 6 (Tabelle 14, Seite) betrug 145 Minuten, ihre Streuung 74 Minuten. Die Narkosezeiten scheinen von den niedrigeren zu den höheren CS-Dosen (7 545 bis 12 926 mg/kg) anzusteigen. Wegen der geringen Anzahl der in den einzelnen Gruppen 1 bis 6 erfaßten Versuchstiere wurde von weiteren statistischen Berechnungen abgesehen.

Die durchschnittliche Überlebenszeit in den Gruppen 5 bis 8 (N=27) betrug 240 Minuten mit einer Standardabweichung von 157 Minuten. Die Überlebenszeiten in den einzelnen Gruppen (Tabelle 14) scheinen sich zu verringern, doch wurde auch hier wegen der geringen Anzahl der Versuchstiere von einer statistischen Berechnung abgesehen.

Die gemeinsame Wirkung von Alkohol und CS - bezogen auf die Letalität - wurde an 214 Versuchstieren geprüft. Bei den Kombinationsversuchen wurde in zwei Sammelgruppen jeweils einer der beiden Stoffe konstant in der seiner DL_{50} entsprechenden Menge verabfolgt, der andere dagegen gleichsinnig in Bruchteilen der DL_{50} gegeben. In einer Sammelgruppe wurden nur Bruchteile der DL_{50} beider Stoffe gleichsinnig verabfolgt. Eine Einzelgruppe (N=10) erhielt die der DL_{50} des Alkohols und der DL_{50} des CS entsprechenden Mengen beider Stoffe. Sie gehört bei der statistischen Auswertung jeder der drei Sammelgruppen an.

Unter dieser Behandlung zeigten die Tiere folgendes Verhalten: In der Sammelgruppe I waren alle Versuchstiere schon nach der Gabe des Alkohols innerhalb von etwa vier bis sechs Minuten deutlich ataktisch und mehr oder weniger atonisch. Unkoordinierte Bewegungen, zum Teil klonische Zuckungen der Extremitäten, etwa ein- bis zweiminütige Schüttelkrämpfe, mangelnde Orientierung und deutliche Steigerung der Schmerzreflexe bestimmten das Bild. Bei Reduzierung der Alkoholdosis in den Sammelgruppen II und III traten diese Symptome abgeschwächt und nicht regelmäßig auf. In der Sammelgruppe I fielen die Versuchstiere zwei bis drei Minuten nach CS-Gabe in tiefe Narkose. In den Einzelgruppen 1 bis 3 reagierte kein Tier mehr. In den Einzelgruppen 4 bis 9 traten nach einer langen Narkosezeit zwischen 10 und 24 Stunden in allen Fällen schwere toxische Erscheinungen auf :

Die Tiere litten an Diarrhoen, zeigten andauernde Apathie und wiesen schwere Augenschädigungen auf. Die Augen waren meist geschlossen, die Bulbi eingesunken und die Lichtempfindung offenbar eingeschränkt, sie wiesen mißfarbene Flecken auf. Alle Versuchstiere der Sammelgruppe I zeigten in diesem Stadium parkinsonartige Zitterbewegungen, besonders beim Laufen, aber auch bei ruhiger Haltung. In der Einzelgruppe 9 waren diese starken Schädigungen nur bis etwa 48 Stunden nach dem Aufwachen feststellbar. In den Sammelgruppen II und III traten diese schweren Schädigungen nur abortiv oder garnicht auf. Besonders die Einzelgruppen 14, 18 und 19 zeigten keinerlei schwerere toxische Erscheinungen.

Die durchschnittlichen Einschlafzeiten (Tabelle 40) steigen in der Sammelgruppe I von der Einzelgruppe 1 bis Einzelgruppe 5 von 4,4 auf 10,1 Minuten an, sinken dann aber bei fallender Cycloserindosis bis zur Einzelgruppe 9 auf 2,3 Minuten ab. In der Sammelgruppe II nehmen die Einschlafzeiten zunächst von 4,4 auf 38,6 Minuten zu. Bei einem Sechstel der Alkoholausgangsdosis beträgt der Durchschnittswert 27,4 Minuten, allerdings weist dieser Wert eine beträchtliche zeitliche Streuung auf. In der Sammelgruppe III ist nur der Wert der Einzelgruppe 1 unterschiedlich von den Einzelgruppen 15, 17, 18 und 19. In diesen Einzelgruppen betragen die Einschlafzeiten zwischen 20,7 und 33,8 Minuten. Die durchschnittliche Narkosezeit aller in der Sammelgruppe I überlebenden Versuchstiere beträgt 765,7 Minuten. In den übrigen Einzelgruppen der Sammelgruppen II und III variieren die Narkosezeiten zwischen einer und

viereinhalb Stunden. Die Überlebenszeiten der Sammelgruppe I (Einzelgruppen 1 bis 9) variieren zwischen 43,3 und 357,9 Minuten. Die Standardabweichungen der einzelnen Durchschnitte sind dabei erheblich groß. Dennoch hat es den Anschein, als ob die Überlebenszeiten in dieser Sammelgruppe kürzer sind als in der Sammelgruppe II. Bildet man nämlich die Durchschnitte aus den einzelnen Zeitwerten, ergibt sich für die Sammelgruppe I eine Überlebenszeit von 205 und für die Sammelgruppe II eine solche von 325 Minuten.

Von einem Vergleich der in Tabelle 40 zusammengestellten Zeitwerte mit den entsprechenden Werten der nur mit Cycloserin behandelten Tiere (Tabelle 14) wird abgesehen, da die einzelnen Gruppen so verschiedene Alkohol- und Cycloserindosen erhalten haben, daß sie nicht als Vergleichskollektiv zusammengefaßt werden können. Betrachtet man die Zeitwerte dennoch gemeinsam, so sind die Einschlafzeiten in den Sammelgruppen I, II und III kleiner als diejenigen der nur mit Cycloserin behandelten Tiere. Bei den Narkosezeiten erscheinen diejenigen der Kombinationsversuche zum Teil erheblich länger, ausgenommen davon sind die Narkosezeiten der Sammelgruppe III, deren Durchschnittswerte sich von denen der CS-Gruppe kaum unterscheiden. Bei der gemeinsamen Betrachtung der Überlebenszeiten der CS-Gruppe und der Sammelgruppen I und II sind keine nennenswerten Unterschiede zu erkennen. Nur in Sammelgruppe III ergibt sich, wenn man aus den Einzelwerten der Einzelgruppen 1, 15 und 17 einen gemeinsamen Durchschnitt bildet, eine Verkürzung der durchschnittlichen Überlebenszeit von etwa eineinhalb Stunden.

Vergleicht man das Verhalten der Tiere im Versuch unter alleiniger CS-Wirkung und unter gemeinsamer Alkohol- und CS-Wirkung, so kann man feststellen, daß die toxischen Erscheinungen in allen Fällen, in denen hohe Alkoholdosen (DL_{50}) und hohe CS-Dosen (DL_{50}) gegeben werden, schwerer und von längerer Dauer sind als bei der gleichen CS-Dosis ohne Alkohol. Wird Alkohol in hoher Dosis (DL_{50}) weitergegeben, die CS-Dosis aber vermindert ($< DL_{50}$), so sind die toxischen Erscheinungen auch hier wesentlich schwerer und häufiger als bei der gleichen CS-Dosis ohne Alkohol. Wird dagegen die Alkoholdosis verringert, so treten bei gleichbleibender CS-Dosis (DL_{50}) meist nur weniger ausgeprägte toxische Erscheinungen - als durch die alleinige CS-Dosis (DL_{50}) zu erwarten - auf.

Zur Beantwortung der Frage, welche Wirkung Alkohol und CS gemeinsam auf die Letalität ausüben, wurden die Einzelgruppen mit verschieden hohen Dosen beider Stoffe belastet und in drei Sammelgruppen zusammengefaßt. Es ergaben sich so die Kombinationskurven der Abbildung 1. Aus dem Kurvenverlauf ist ersichtlich, daß die Letalitätsquote auch bei verhältnismäßig kleinen CS-Dosen immer größer als 50 % bleibt, wenn mit der DL_{50} Alkohol Cycloserin sowohl in der mittleren tödlichen Dosis als auch in Bruchteilen davon verabfolgt wird. Wird dagegen CS konstant in der DL_{50} verabfolgt und die Alkoholdosen sowohl in der DL_{50} und Bruchteilen davon gegeben, so ist eine deutliche Minderung der Letalitätsquote zu beobachten, wenn kleine Alkoholdosen auf die DL_{50} CS einwirken. Der Mechanismus der gemeinsamen Alkohol- und CS-Wirkung ist noch nicht eindeutig geklärt. Doch ist nach bisherigen Erfahrungen und nach den eigenen Beobachtungen über das Verhalten der Tiere im Versuch zu vermuten, daß Alkohol und CS in den Haushalt - möglicherweise gegensinnig - der biogenen Amine eingreifen.

Eine Übertragung der hier im Tierversuch gewonnenen Erkenntnisse auf die Verhältnisse beim Menschen ist nicht ohne weiteres möglich, doch sollten die Ergebnisse der Tierversuche in der Klinik nicht unbeachtet bleiben, wenn Patienten mit akuter CS-Vergiftung oder gemeinsamer Cycloserin-Alkohol-Vergiftung zu behandeln sind.

Für die gerichtsärztliche Tätigkeit wird von Bedeutung sein, daß Cycloserin und Alkohol gemeinsam infolge neurotoxischer Wirkungen wie zum Beispiel Erregungszuständen zu erheblichen Bewußtseinsstörungen mit Einschränkung der Zurechnungsfähigkeit führen können, da die bisher beschriebenen Beobachtungen am Menschen den toxischen Erscheinungen unter Alkohol und CS im Tierversuch ähnlich sind.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden zunächst die im Schrifttum angegebenen Werte für die mittlere tödliche CS-Dosis nach der KÄRBERschen Methode überprüft. Der ermittelte Wert von 11 980 mg/kg fällt höher aus als im Schrifttum angegeben.

Bei gemeinsamer Verabfolgung von Alkohol und CS in den der DL_{50} entsprechenden Dosen steigt die Letalitätsquote erheblich. Kleine CS-Dosen verstärken die der DL_{50} entsprechende Alkoholtoxizität. Kleine Alkoholdosen dagegen vermindern die bei der DL_{50} CS zu erwartende Letalität beträchtlich.

Das Verhalten der nur mit CS und der mit Alkohol und CS gemeinsam belasteten Versuchstiere wurde während 12 bis 24 Stunden nach der Applikation beobachtet. Die toxischen Erscheinungen- Ataxie, klonische Zuckungen aller Extremitäten, Diarrhoen, Apathie, den ganzen Bulbus betreffende Augenschädigungen, parkinsonartiges Zittern der Extremitäten - waren bei den mit Alkohol und CS behandelten Versuchstieren größtenteils schwerer als bei den nur mit CS behandelten. Auch die Einschlaf-, Narkose- und Überlebenszeiten waren in den Kombinationsversuchen zum größten Teil deutlich kürzer (Einschlafzeiten, Überlebenszeiten) bezw. länger (Narkosezeiten) als bei den nur mit CS behandelten Tieren.

Die toxischen Erscheinungen der CS- und der Alkohol-CS-Vergiftung im Tierversuch ähneln den entsprechenden Vergiftungsbildern, die bisher beim Menschen beobachtet wurden. Die Ergebnisse der Tierversuche sollten klinisch berücksichtigt werden, wenn CS-Intoxikationen vorliegen.

Literaturverzeichnis

1. ANDERSON, R.C., WORTH, H.M., WELLES, J.S., HARRIS, P.N. and CHEN, K.K. — Pharmakology and toxicology of cycloserine, Antibiot. chemother., N.Y. 6, 360-368, 1956

2. BEHRENS, B. — Zur Auswertung der Digitalisblätter im Froschversuch, Arch.exp.Path.Pharm. 140, p. 237, 1929

3. BEHRENS, B., GROS und HILDEBRANDT — Auswertung von Digitalispräparaten des Handels und von Apothekenzubereitungen, Arch. exp.Path.Pharm. 167, p.365, 1932

4. BEND, R., CANS, M.R., FRANCHEL, F. et NATAF, R. — Sur l'emploi d'un nouvel antibiotique (oxamycine) dans 12 cas de tuberculose pulmonaire, Rev.Tuberc. 20, 568-573, 1956

5. BERNOU, A., GOYER, R., MARECAUX, L., TRICOIRE, J. et BESNARD, C. — Cycloserinotherapie et essai de prophylaxie des accidents toxiques, Rev.Tuberc. 21, 1157-73, 1957

6. BROUET et CHRETIEN — zit. nach POULET, J. et GUBLER, J.P. , 1957

7. BRUN, J. et VIALLIER, J. — zit. nach POULET, J. et GUBLER, J.P., 1957

8. BÜCHI, J. — Symposium "Die Antibiotika in der Pharmazie und Medizin", Abschnitt 2: Gewinnung und Chemie der Antibiotika: Cycloserin, Schweiz.Apoth.Ztg., 94,149, 1956

9. BUHS, R.P., PUTTER, J., ORMOND, R., LYONS, J.E., CHAIET,L., KUEHL, F.A.,Jr., WOLF, F.J., TRENNER, N.R., PECK, R.L., HOWE, E., HUNNEWELL, R.D., DOWNING, G., NEWSTEAD, E. and FOLKERS, K. — D-4-amino-3-isoxazolidinon, a new Antibiotic, J.amer.chem. Soc. 77, 2344, 1955

10. CUCKLER, A.C., FROST, B.M., McCLELLAND, L. and SLOTOROVSKY, M. — The antimicrobial evaluation of oxamycin (D-4-amino-3-isoxazolidinone), a new broad spectrum antibiotic, Antibiot. Chemother., N.Y. 5, 191-197, 1955

11. DASTUGE et al. — zit. nach POULET, J. et GUBLER, J.P., 1957

12. DOENICKE, A. und SIGMUND, W. — Prüfung der Verkehrssicherheit nach der Kombination Fluphenazin-Dihydrochlorid und Alkohol, Mitt.Dtsch.Ges.f. Verkehrsmed. 14, 92-100, 1963

13. EPSTEIN, J.G., NAIR, K.G.S., and BOYD, L.J. — Cycloserine, a new antibiotic in the treatment of human pulmonary tuberculosis: a preliminary report Antibiot.Med., 1,80-93, 1955

14. FREERKSEN, E., KRÜGER-THIEMER, E. und ROSENFELD, M. — Cycloserin (D-4-Aminoisoxazolidinon), Antibiot.Chemother. N.Y. 6, 303-396, 1959

15. FREUDENBERG, K. — Grundriß der medizinischen Statistik, K. Schattauer, Stuttgart, 1960

16. FUNFACK, H.-J. — Erfahrungen mit D-Cycloserin bei der Behandlung der Urogenitaltuberkulose, Med.Welt, 50, 2698-2701, 1962

17. FUST, B. — D-Cycloserin, Medizinische 12, 470-478, 1958

18. FUST, B., BÖHNI, E., PELLMONT, B., ZBINDEN, G. und STUDER, A. — Experimentelle Untersuchungen mit D-Cycloserin, Schweiz.Z. Tuberk. 15, 129-157, 1958

19. HARRIS, D.A., RUGER, M., REAGAN, M.A., WOLF, F.J., PECK, R.J., WALLICK, H. and WOODRUFF, H.B. — Discovery, Development and Antimicrobial Properties of the D-4-Amino-3-isoxazolidinone (Cycloserine), a new Antibiotic produced by Strept.garyphalus Antibiot.Chemother.N.Y.5, 183, 1955

20. HAUSCHILD, F. — Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, VEB Georg Thieme, Leipzig, 1958

21. HIDY, P.H., HODGE, E.B., YOUNG, V.V., HARNED, R.L., WALLICK,H., WOODRUFF, H.B., BREWER, G.A., PHILLIPS, F.W., RUNGE, W.F., STAVELY, H.E., POHLAND, A., BOAZ, H. and SULLIVAN, H.R. — Structure and Reactions of Cycloserine, J.amer. chem.Soc. 77, 2345, 1955

22. ISEBARTH, R. und WIEDEMANN, O. — D-Cycloserin bei Lungentuberkulose, Tuberkulosearzt, 3, 144-162, 1960

23. KÄRBER, G. — Beitrag zur kollektiven Behandlung pharmakologischer Reihenversuche, Arch.exp. Path.Pharm.162,480-483, 1931

24. KARLSON, A.G. — Cycloserine: beneficial effects on experimental tuberculosis in guinea pigs, Proc.Mayo Clin. 31, 531-537, 1956

25. KÖSTER, E. — Klinische Erfahrungen mit Cycloserin bei Lungentuberkulose Beitrag zur Klinik der Tuberkulose, 117,2, 317-326, 1957

26. KRÜGER-THIEMER, E. und WEMPE, E. — Veröffentlicht in FREERKSEN, E., KRÜGER-THIEMER, E. und WEMPE, E., 1958

27. LACVEN, A. — J. Pharmacol. [illegible], 513-55, 1952

28. MALLACH, H.J. und ROSELER, F. — [illegible] Untersuchungen über die gemeinsame Giftwirkung von Kohlenoxyd und Kohlenmonoxyd, Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 11, 1104-08, 1961

29. [illegible] — Résultats de la Cycloserine sur les maladies chroniques de l'adulte, Rev. tuberc. [illegible], 563-573, 1956

30. MUELLER, B. — Gerichtliche Medizin, Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg, p. 773, 1953

31. POULET, J. et GUBLER, J.P. — Resultats et accidents au cours du traitment de la tuberculose pulmonaire par la cycloserine, Rev.Tuberc. 21, 1181-1214, 1957

32. PRESCOTT, B., KAUFFMANN, G. and JAMES, W.D. — Increase in tolerated doses of isoniazid in mice by use of cycloserine, Proc.soc.exp.Biol. N.Y., 94, 94-96, 1957

33. PLATTNER, P.A., BOLLER, A., FRICK, H., FÜRST, A., HEGEDÜS, B., KIRCHENSTEINER, H., MAJNONI, ST., SCHLÄPFER, R. und SPIEGELBERG, H. — Synthesen des 4-Amino-3-isoxazolidinons (Cycloserin) und einiger Analoga, Helv.chim.Acta 40, 1531-1552, 1957

34. ROBINSON, H.J. — zit. nach FUST, B., 1958

35. ROBINSON, H.J., MASON, R.C. and SIEGEL, H. — Toxicity and Pharmacology of cycloserine, Amer.Rev.Tuberc.74, 972-976, 1956

36. RÖSELER, P. — Beobachtungen und Untersuchungen über die gemeinsame Wirkung von Alkohol und Kohlenmonoxyd, Inaug.Diss., Berlin 1961

37. SCHAICH, W. — In HEILMEYER, L., Rezepttaschenbuch, Fischer-Verlag, 1960

38. SCHULTKA, H. — D-Cycloserin bei Tuberkulösen mit gleichzeitig bestehendem psychiatrisch-neurologischem Krankheitsbild, Tuberkulosearzt 4, 251-254, 1961

39. SHULL, G.M. and SARDINAS, J.L. — Pa-94, an Antibiotic idential with D-4-amino-3-isoxazolidinone (cycloserine, oxamycin),Antibiot.Chemother. N.Y.5, 398-399, 1955

40. SPENCER, J.N. and PAYNE, H.G. — Cycloserine: Experimental Studies, Antibiot.Chemother. N.Y. 6, 708-717, 1956

41. STAMMER, C.H., WILSON, A.N., HOLLY, F.W. and FOLKERS, K.J. — Synthesis of D-4-amino-3-isoxazolidinone, J.amer.chem. Soc. 77, 2346, 1955

42. TESSIER et al. — zit. nach POULET, J. et GUBLER, J.P., 1957

43. TREVAN, J.W. — The error of determination of toxicity, Proc.Roy.Soc. London 101, 483, 1927

44. WAGNER, H.J. — Die Bedeutung der Untersuchungen von Blut- bezw. Harnproben auf Arzneimittel nach Verkehrsunfällen auf Grund der Überprüfung von 2060 Personen, Arzneim.Forsch. (Drug Res.) 11 992-995, 1961

45. WAGNER, K. und WAGNER, H.J. — Nil nocere ! Die Gefahren einer medikamentösen Behandlung von alkoholbeeinflußten Unfallverletzten (mit Barbituraten, Morphin und Polamidon), Münchner Med.Wschr.49, 1923-25, 1958

46. WALKER, W.C. and McC MURDOCH, J.C. — Cycloserine in the treatment of pulmonary tuberculosis-Areport on toxicity Tubercle 38, 297-302, 1957

47. WELCH, H., PUTNAM, L.E. and RANDALL, W.A. — Antibacterial activity and blood and urine concentrations of cycloserine, a new antibiotic, following oral administration, Antibiot. Med. 1, 72-79, 1955

48. HARTUNG, W. und SASSE, W. — Medikamentös provozierte Alkoholtodesfälle, Ärztl. Mitt.Dtsch.Ärzteblatt 36, 1787-1791, 1963

49. BRÜNER, H., JOVY, D. und KLEIN, K.E. — Der Einfluß einiger verkehrsmedizinisch wichtiger Pharmaka auf die menschliche Leistungsbereitschaft, Arzneim.Forsch. (Drug Res.) 11, 995-1000, 1961

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozenten Dr.med. Hans Joachim M a l l a c h für die Überlassung des Themas der Arbeit und die Beratung bei den experimentellen Untersuchungen herzlich zu danken.

Herrn Professor Dr.Dr. Karl F r e u d e n b e r g danke ich ergebenst für die Ratschläge bei den statistischen Berechnungen.

Der Druck dieser Arbeit wurde durch die grosszügige Unterstützung der Deutschen Hoffmann-La Roche A.G. ermöglicht.

L e b e n s l a u f

Ich, Albrecht S i m s c h , wurde am 9. April 1940 als Sohn des Rechtsanwalts Dr.jur. Gerhard Simsch und seiner Ehefrau Margarete, geb. Hildebrand, in Berlin geboren und wuchs mit zwei Geschwistern im Elternhaus auf. Im Jahre 1943 nahmen meine Eltern in Quedlinburg einen zweiten Wohnsitz. Mein Vater wurde 1946 für tot erklärt, da er vom Kriegsdienst aus Rußland nicht zurückgekehrt war.

In Quedlinburg wurde ich 1946 ein- und nach der Rückkehr der Familie nach Berlin 1954 in die achte Klasse der Tannenbergschule umgeschult. Am 2.3.1959 bestand ich das Abitur und wurde anschließend an der Freien Universität Berlin für die Fachrichtung Medizin immatrikuliert.

Am 4.10.1961 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und absolvierte die klinischen Semester mit Ausnahme des Sommersemesters 1962 in Marburg in Berlin. Am 15.8.1964 wurde ich zur ärztlichen Prüfung zugelassen.